Aus der Arbeitsgruppe
»Klinische und Experimentelle Plasmaproteinforschung«
Kinderklinik der Freien Universität Berlin

DAS LIQUOREIWEISSBILD DER MULTIPLEN SKLEROSE: DER EINFLUSS KLINISCHER FAKTOREN AUF DIE AUSPRÄGUNG DER OLIGOKLONALEN GAMMAGLOBULINE

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von Kathrin Tintelnot
aus Heidelberg
1985

Aus der Arbeitsgruppe "Klinische und Experimentelle Plasmaproteinforschung", Kinderklinik der Freien Universität Berlin

DAS LIQUOREIWEISSBILD DER MULTIPLEN SKLEROSE: DER EINFLUSS KLINISCHER FAKTOREN AUF DIE AUSPRÄGUNG DER OLIGOKLONALEN GAMMAGLOBULINE

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von Kathrin Tintelnot
aus Heidelberg
1985

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. H. Siemes

Korreferent: Prof. Dr. med. M. Wolter

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 11.7.1985

Meinem Sohn Felix

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	7
1.1.	Klinik und Pathogenese der Multiplen Sklerose	7
1.1.1.	Die Patho-Morphologie der Multiplen Sklerose	9
1.1.2.	Unklarheit über Ätiologie und Pathogenese	11
1.1.3.	Schwierigkeiten bei der Diagnosestellung "Multiple Sklerose"	13
1.2.	Liquor-Gammaglobuline bei der Multiplen Sklerose	14
1.2.1.	Methoden der Liquoreiweißelektrophorese	14
1.2.2.	Bisher vorliegende Ergebnisse der Analyse der Liquor-Gammaglobuline	15
1.3.	Ziele dieser Arbeit	16
2.	Patienten und Methodik	17
2.1.	Charakterisierung der Patienten	17
2.1.1.	Die Kontrollgruppe	17
2.1.2.	Patienten mit Multipler Sklerose	18
2.1.3.	Alters- und Geschlechtsverteilung bei den Patienten der Kontrollgruppe und den MS-Patienten	21
2.2.	Methodik der Liquoruntersuchung	22
2.2.1.	Gesamteiweiß, Zellzahl und Immunglobulin G	22
2.2.2.	Liquorelektrophorese	22
2.2.2.1.	Eiweißkonzentrierung	22
2.2.2.2.	Elektrophorese-Technik	23
2.2.2.3.	Quantitative Auswertung	24

		Seite
2.2.2.4.	Besonderheiten des Auswertens der Liquorelektrophoresen bei Patienten mit Multipler Sklerose	29
2.2.2.5.	Versuch einer Typisierung des Phoretogramms im Gammaglobulinbereich	30
2.3.	Datenverarbeitung und Statistik	31
3.	Ergebnisse	36
3.1.	Beschreibung des Krankheitsbildes der Patienten zur Zeit der Liquorentnahme	36
3.1.1.	Klinische Diagnose der Multiplen Sklerose	36
3.1.2.	Verlaufsform	36
3.1.3.	Alter bei Erkrankungsbeginn und Erkrankungsdauer	38
3.1.4.	Schweregrad der Erkrankung	38
3.1.5.	Die Erkrankungsdauer bezogen auf den Schweregrad der Behinderung	38
3.1.6.	Häufigkeit des Auftretens bestimmter Symptome	41
3.2.	Ergebnisse der Liquoruntersuchung	43
3.2.1.	Zellzahl, Gesamteiweiß, Immunglobulin G und Proteinfraktionen	43
3.2.1.1.	Patienten mit Multipler Sklerose im Vergleich zum Kontrollkollektiv	43
3.2.1.2.	Korrelation zur Klinik der Multiplen Sklerose	45
3.2.2.	Das Gammaglobulin-Profil bei Patienten mit Multipler Sklerose	55
3.2.2.1.	Korrelation zu den verschiedenen Verlaufsformen	55
3.2.2.2.	Patienten mit und ohne derzeitigem Schub	57
3.2.2.3.	Bezug zur klinischen Diagnose "Multiple Sklerose"	60

		Seite
3.2.2.4.	Bezug zur Erkrankungsdauer	62
3.2.2.5.	Bezug zum Schweregrad der Erkrankung	65
3.2.2.6.	Bezug zum Geschlecht	69
3.2.2.7.	Patienten mit ausschließlich spinalen bzw. ausschließlich Hirnnerven- inclusive retrobulbären Symptomen	71
3.3.	Verlaufsbeobachtung bei Patienten mit mehreren Liquorproben	73
4.	Diskussion	75
4.1.	Klinische Aspekte der untersuchten Patienten mit Multipler Sklerose	75
4.2.	Visuelle und Rechner-gestützte Auswertung des Elektrophoresebildes der Liquor-Gammaglobuline bei der Multiplen Sklerose	76
4.3.	Beziehung zwischen Liquorbefund und klinischen Aspekten des Krankheitsbildes der Multiplen Sklerose	78
4.3.1.	Liquorparameter außer den Gammaglobulinen	78
4.3.2.	Veränderungen im Gammaglobulinbereich in Beziehung zum Krankheitsbild der Multiplen Sklerose	80
5.	Zusammenfassung	85
6.	Literaturverzeichnis	89
7.	Anhang	I

1. Einleitung

1.1. Klinik und Pathogenese der Multiplen Sklerose

> Die Sklerosis multiplex kann sich, wie das von Charcot, Erb u. A. betont ist, unter dem Symptomenbild der spastischen Spinalparalyse entwickeln; meistens lehrt dann aber eine eingehende Untersuchung, dass neben den Erscheinungen der spastischen Parese der unteren Extremitäten das eine oder andere Symptom vorliegt, welches den Verdacht auf die Herdsklerose lenkt. Indessen sind ziemlich reine Fälle von spastischer Spinalparalyse mit dem anatomischen Befunde der herdförmigen Sklerose bereits, wenn auch in sehr spärlicher Anzahl, mitgetheilt (von Charcot, Leyden und Pitres). Einen besonders beachtenswerthen und lehrreichen Fall dieser Art habe ich einige Jahre beobachtet und bin heute in der Lage, Ihnen die anatomischen Präparate vorzulegen. Der Kranke, ein 38jähriger Mann, litt seit dem Jahre 1873 an Schwäche im rechten Beine, die überaus langsam zugenommen hatte und bei seiner Aufnahme in die Nervenklinik im Jahre 1881 war ausser der spastischen Parese des rechten Beines und einer leichten Steifigkeit des linken nichts Pathologisches zu constatiren.
>
> Diese Symptome bildeten Jahre lang den ganzen Inhalt seiner Krankheit, — ja man hätte dieselbe bis zum Tode als spastische Spinalparalyse bezeichnen können, wenn nicht ein besonderer Werth auf eine recht häufige Wiederholung der Sensibilitätsprüfung gelegt worden wäre. Und so wurde denn im Anfang des Jahres 1883 eine leichte Anästhesie an den unteren Extremitäten constatirt und im Sommer, als der Patient über Taubheitsgefühl in den Fingerspitzen klagte, konnten auch Sensibilitätsanomalien an den Händen nachgewiesen werden. Aber diese Symptome hatten keinen Bestand, glichen sich langsam wieder aus, sodass wir wieder das ausgeprägte reine Krankheitsbild der spastischen Spinalparalyse vor Augen hatten.
>
> Im Jahre 1885, also 12 Jahre nach Beginn der Krankheit, entwickelte sich rapide eine Lungen- und Darmtuberculose, welcher der Patient erlag. Es fand sich, wie es übrigens vorausgesetzt war, eine recht ausgeprägte disseminirte Sklerose, die sich nach dem makroskopischen Sectionsergebniss aufs Rückenmark beschränkte, während eine genaue mikroskopische Untersuchung Herde in der Brücke, im verlängerten Marke und — was ich ganz besonders hervorhebe — in den Nn. optici, resp. im Chiasma auffand, ohne dass nachweisbare Functionsanomalien und ophthalmoskopische Veränderungen vorgelegen hatten.
>
> (OPPENHEIM 1887).

Seit OPPENHEIM die Krankengeschichte dieses Patienten mit Multipler Sklerose (MS) aus der Charité Berlin vorgetragen hat, ist knapp ein Jahrhundert vergangen. Ob-

wohl unzählige Forschungsgruppen die Ursachen dieser Erkrankung zu erkennen suchten und sich um eine geeignete Therapie bemühten, sind die Ergebnisse dieser Forschung bisher noch unbefriedigend.

Die MS gehört mit einer Prävalenzrate von 30 - 70 Erkrankungen auf 100.000 Einwohner in unseren Breitengraden zu einem der häufigsten neurologischen Krankheitsbilder (BESINGER, STRUPPLER 1981).

An MS erkranken vorwiegend junge Erwachsene im 3. und 4. Lebensjahrzehnt, in der Literatur sind jedoch auch zahlreiche an MS erkrankte Kinder beschrieben worden (WECHSLER 1922, HAUSER et al. 1982).

Verlauf und Krankheitsbild sind recht großen Schwankungen unterworfen. Der "typische" Verlauf ist gekennzeichnet durch wiederholte Erkrankungsschübe mit unterschiedlich langen Intervallen; anfangs verschwinden die Symptome nach einem Schub innerhalb weniger Wochen ganz oder fast vollständig, mit steigender Schubzahl bleiben jedoch Defekte zurück, und der Verlauf wird meist zunehmend chronisch. Demgegenüber gibt es von Beginn an chronisch progrediente und sowohl benigne als auch foudroyante Verläufe.

Für das klinische Bild der MS sind Ausfälle eines oder mehrerer funktioneller Systeme des zentralen Nervensystemes charakteristisch. Entsprechend der Variationsbreite der betroffenen Regionen sind auch die Symptome mannigfach. So gehören z.B. Par- und Anästhesien, auffallend durch die akute Entwicklung und die Flüchtigkeit ihrer Existenz (OPPENHEIM 1887), temporäre Lähmungszustände, Blasen- und Mastdarmstörungen, skandierende Sprache, psychische Veränderungen wie Zwangslachen und Depression zum klinischen Bild der MS. Retrobulbärneuritis, nicht

auf ein Dermatom begrenzte Parästhesien, fehlende Bauchhautreflexe u.a. sind charakteristisch für den Beginn einer MS. Die Initialsymptome werden jedoch leicht übersehen und bieten Anlaß zu Fehldiagnosen.

1.1.1. Die Patho-Morphologie der Multiplen Sklerose

Die MS in ihrer akuten und chronischen Form repräsentiert den Prototyp der herdförmigen Entmarkungsenzephalitis (DOERR 1974). Bei der Obduktion finden sich multiple, disseminierte, gut demarkierte Herde unterschiedlichen Alters. Im frischen Stadium sind die Herde weich und von grau-rötlicher Farbe, im späteren Stadium grau und aufgrund ihrer Sklerosierung von harter Konsistenz. Die Plaques umschließen in der Regel eine kleine Vene und können überall im ZNS auftreten; Prädilektionsorte sind jedoch die Nervi optici, der Hirnstamm, das cervikale Rückenmark und in jedem Fall periventrikuläre Regionen, insbesondere der sog. Steinersche Wetterwinkel.

Das dominierende histologische Bild ist geprägt vom Untergang der Myelinscheiden unter Erhalt der Mehrzahl der Axone. Diese Tatsache schafft auch die Voraussetzung für die Remissionsfähigkeit der klinischen Ausfälle.

Im alten Entmarkungsherd tritt an die Stelle der untergegangenen Markscheiden eine sklerosierende Fasergliose, die jedoch auf die vormals an Markscheiden reiche weiße Hirnsubstanz beschränkt ist. In der an Markscheiden armen grauen Substanz fehlt die Gliafaservermehrung. Die das Myelin bildenden Oligodendrozyten fehlen in den Entmarkungsherden. Vereinzelt können im Gefäßlumen alter Plaques Haufen von Lymphozyten und Plasmazellen gefunden werden, die auf den entzündlichen Charakter der Erkrankung hinweisen. Frische Herde sind neben perivenösen

Lymphozyteninfiltraten und Demyelinisierung von einer Durchsetzung gewucherter Gliazellen gekennzeichnet, die im weiteren durch Transformation zu Fettkörnchenzellen die Abbauprodukte der Myelinscheiden aufnehmen und an die entzündlich infiltrierten Venen im Zentrum der Herde abgeben. Perifokales Ödem und ein Randwall aus Astrozyten und Mikrogliazellen sind typisch für einen noch nicht zur Ruhe gekommenen frischen Herd.

Biochemische Studien haben in den aktiven Plaques einen Anstieg der Lysozym-Hydrolase-Aktivität und einen selektiven Verlust des Myelin-basischen Proteins als dem wichtigsten Protein der Markscheiden ergeben. Sowohl in alten wie in neuen Herden kann extrazelluläres Immunglobulin G (IgG) nachgewiesen werden. Mit Hilfe der Immuno-Peroxidase-Methode findet man auch intrazelluläres IgG in den mononukleären Zellen perivaskulär in frischen Plaques. Bezüglich des zellgebundenen IgG haben Untersuchungen verschiedener MS-Herde desselben Gehirns sowohl eine im Vergleich zu Kontrollpersonen größere Menge als auch unterschiedliche Mengen in den einzelnen Plaques ergeben (METHA 1982). Das extrazellulär gelegene IgG kann in den Liquorraum übertreten; so wird bei Patienten mit MS häufig eine erhöhte IgG-Konzentration im Liquor cerebrospinalis nachgewiesen. Auf den Nachweis von sog. oligoklonalem IgG im Liquor wird im späteren ausführlich eingegangen werden.

Die Symptomatik und der Grad der Behinderung eines Patienten müssen nicht unbedingt mit dem Ausmaß der ZNS-Läsionen übereinstimmen. Oftmals bringt die Autopsie eine MS von solcher Ausbreitung ans Licht, wie sie nach den klinischen Erscheinungen nicht entfernt hätte erwartet werden können (OPPENHEIM 1887), oder die Encephalomyelitis disseminata wird erst bei der Sektion als Zufallsbefund erhoben.

1.1.2. Unklarheit über Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie der MS ist immer noch unbekannt.
Wurde Ende des letzten Jahrhunderts die MS oftmals als Folge der Syphilis betrachtet (Berliner klinische Wochenschrift 1885), so wurden auch zahlreiche andere Infektionskrankheiten, Intoxikationen mit Blei, Arsen, Zinn, Alkohol u.a., thermische und elektrische Einflüsse so wie physische und psychische Traumata als mögliche Ursachen verfolgt und wieder verworfen (BARKER 1922).

Zelluläre und humorale Immunmechanismen wurden gründlich studiert und es mehren sich die Hinweise dafür, daß immunpathologische Vorgänge bei der Pathogenese der MS eine besondere Rolle spielen.

Im Liquor von MS-Patienten wurden folgende Veränderungen festgestellt: Zellzahl und Gesamteiweiß sind bei einem Teil der Patienten unspezifisch erhöht, ebenso in der Mehrzahl der Fälle das IgG, dessen eingeschränkte Heterogenität in Form sog. oligoklonaler Fraktionen zur Darstellung kommt. Diese Fraktionen treten durch intensive Stimulierung bestimmter Plasmazellklone durch unbekannte Antigene auf. Es gelang auch der Nachweis einer intrathekalen Immunglobulinsynthese (OLSSON und LINK 1973).

Der Anstieg von zellgebundenem und freiem IgG im ZNS weist darauf hin, daß die Antikörperproduktion an der Pathogenese der MS beteiligt ist. Das Agens, gegen das die Antikörper (AK) gerichtet sind, ist jedoch unbekannt.

Zahlreiche Studien haben zu zeigen versucht, daß die MS durch eine Antigen-Antikörper-Reaktion gegen ZNS-eigene Substanzen wie z.B. gegen das basische Myelinprotein ausgelöst wird.

In vitro löste der konzentrierte Liquor von Patienten mit

florider MS eine Demyelinisierung in Mäusegehirnen aus (KIM et al. 1970).

Der Nachweis von zahlreichen viralen AK im ZNS von MS-Patienten lenkte den Verdacht auf eine Virusätiologie der Erkrankung. Identifiziert wurden vor allem AK gegen das Masern-, aber auch gegen das Herpes-simplex-, Mumps- und Röteln-Virus ohne vergleichbare Zeichen im Serum (ROSTRÖM et al. 1981), doch die Suche nach einem MS spezifischen Virus blieb erfolglos. Epidemiologische Studien unterstützen die Hypothese eines möglicherweise viralen extrinsic factors in der Pathogenese der MS (BAUER 1970, SCHALTENBRAND 1972, FIRNHABER 1974), wobei sowohl eine "slow virus infection"[1] als auch eine Autoimmunerkrankung durch den exogenen Faktor getriggert werden könnte. In gewissem Gegensatz zur Idee der MS als slow virus infection steht, daß auch Kinder unter 10 Jahren an MS erkranken (WECHSLER 1922, PICHARD und RICHARDSON 1965), das vermutlich jüngste Kind, von dem berichtet wurde, war 2 Jahre und 11 Monate alt (HAUSER et al. 1982).

Richtungsweisend für eine spätere Klärung der Pathogenese der MS könnten neuere Untersuchungen von Lymphozyten im peripheren Blut von Patienten mit aktiven und inaktiven Stadien der MS sein (REINHERZ et al. 1980, HAUSER et al. 1982). Bei den meisten MS-Patienten ist schon die Anzahl der zirkulierenden T-Zellen unabhängig vom Verlauf reduziert. In Abhängigkeit von aktiven Stadien der Erkrankung konnte ein selektiver Verlust von Suppressor-Zellen beobachtet werden, der zu einem Ungleichgewicht

---

[1] Der Begriff wurde 1954 von SIGURDSSON für die Charakterisierung chronisch verlaufender degenerativer ZNS-Erkrankungen bei Schafen geprägt. Das Visna-Virus führte erst nach mehrjähriger Latenzzeit zur Manifestation der Erkrankung und zu einer Gammaglobulinerhöhung im Liquor (BAUER 1970).

des Verhältnisses von Inducer- (sog. Helfer-) Zellen und zytotoxischen oder auch Suppressor-Zellen führt. In inaktiven Stadien war das normale Verhältnis der T-Zell-Subpopulationen wiederhergestellt. Zur Aufrechterhaltung der Homöostase innerhalb des Immunsystems ist jedoch die Balance zwischen den einzelnen T-Lymphozytenuntergruppen von entscheidender Bedeutung (REINHERZ und SCHLOSSMANN 1980).

1.1.3. Schwierigkeiten bei der Diagnostellung "Multiple Sklerose"

Das Stellen der Diagnose MS ist durch die Tatsache, daß es keinen MS spezifischen Test gibt, erschwert. Sie wird grundsätzlich klinisch gestellt unter Zuhilfenahme von Liquorbefunden (Zellzahl, Eiweißgehalt und elektrophoretischer Fraktionierung) und neuerdings der Messung evozierter Potentiale.

Hinsichtlich der Klinik der Patienten wird zu einer eindeutigen Diagnosestellung gefordert, daß bei einem Patienten mindestens zwei klar voneinander abzugrenzende neurologische Funktionsstörungen aufgetreten und - je nach Verlaufsform - mindestens zwei Erkrankungsschübe erkennbar sind bzw. die Erkrankung schon ein Jahr oder länger andauert. Die Kriterien für die klinische Diagnose sind unter Punkt 2.1.2. genauer beschrieben.

Der Nachweis oligoklonaler Fraktionen im Liquor durch die Agar- bzw. Agarosegel-Elektrophorese hat sich als die nützlichste und empfindlichste diagnostische Methode bei der MS herausgestellt (JOHNSON 1980, GERSON et al. 1981, MILLER et al. 1983).

Die Anwesenheit von oligoklonalen Fraktionen im Immunglo-

bulin G-Bereich wird bei ca. 90 % der Patienten mit MS in der Literatur beschrieben (LOWENTHAL 1964, LATERRE et al. 1970, LINK und MÜLLER 1971, LINK 1973, OLSSON und LINK 1973, VANDVIK und SKREDE 1973, VANDVIK und DEGRÉ 1975, JOHNSON et al. 1977), sie können jedoch auch bei der akuten idiopathischen Polyneuritis, chronischen Meningitis, Sarkoidose und Neurosyphilis nachgewiesen werden, bei Erkrankungen also, bei denen immunologische Prozesse im ZNS die Pathogenese beeinflussen (THOMPSON 1977).

Für den Nachweis einer oft klinisch noch nicht zu erfassenden zweiten separaten Läsion des ZNS hat sich die Methode der visuell evozierten Potentiale bewährt (LOWITZSCH 1982). Dieser Test ist ebenfalls unspezifisch für die MS, jedoch bei ca. 80 % der Patienten mit klinisch eindeutiger MS pathologisch, obwohl klinisch bei der Hälfte dieser Patienten das visuelle System noch nicht affiziert ist (Mc DONALD 1982).

1.2. Liquor-Gammaglobuline bei der Multiplen Sklerose

1.2.1. Methoden der Liquoreiweißelektrophorese

Seit der ersten Beschreibung der Liquoreiweißelektrophorese durch Hesselvik 1939 wurde eine große Anzahl von Studien über Elektrophoresen in verschiedenen Transportmedien veröffentlicht. Zahlreiche andere Techniken wie die Radial- und Elektroimmunodiffusion und die isoelektrische Fokussierung (IEF) kommen zur Analyse der Liquorproteine zur Anwendung. Für die MS-Diagnostik ist das Ziel aller dieser Techniken eine möglichst exakte Trennung der einzelnen Proteinfraktionen im Immunglobulin G-Bereich. Unter den einzelnen Transportmedien halten erfahrungsgemäß Polyacrylamid- und Celluloseacetat- dem Agar- oder Agarosegel wegen zum Teil falsch positiver Ergebnisse

oder Interferenzen mit anderen Proteinen im Bereich der Gammaglobuline nicht stand (OLSSON und NILSSON 1979, LATERRE et al. 1970, JOHNSON 1980), und auch das Agarosegel ist dem Agargel zur Darstellung der oligoklonalen Fraktionen überlegen (SIEGERT und SIEMES 1977, vergl. Punkt 2.2.2.). Die IEF ist trotz der geringen Liquormenge, die für die Analyse benötigt wird und der hohen Empfindlichkeit der Methode aufgrund der stärkeren Gefahr falsch positiver Ergebnisse und des größeren technischen Aufwands keine Alternative zur Agarosegelelektrophorese (AGE), sondern eine Ergänzung bei den MS-Patienten, bei denen der Gammaglobulingehalt und die Zellzahl normal sind (RIEDER und JEGGE 1979).

Im Gegensatz zur Immunodiffusion, die eine quantitative Methode zur IgG-Darstellung ist, stellt die Agarosegelelektrophorese eine bislang qualitative Technik dar. Die visuelle Inspektion der Phoretogramme ist allgemein die Methode ihrer Analyse (LISKIEWICZ 1982). Dabei dient die Abweichung des Elektrophoresemusters vom Normalfall als diagnostisches Instrument und läßt unter Umständen Rückschlüsse auf die unterschiedlichen pathogenetischen Mechanismen zu.

1.2.2. Bisher vorliegende Ergebnisse der Analyse der Liquor-Gammaglobuline

Vor gut vierzig Jahren veröffentlichten KABAT und Mitarbeiter, daß das Elektrophoresemuster des Liquors dem des Serums ähnlich ist; fast am Rande bemerkt scheint die beobachtete Gammaglobulinerhöhung im Liquor eines von fünf untersuchten MS-Patienten (KABAT et al. 1942). 1950 gelang der quantitative Nachweis der IgG-Erhöhung im Liquor bei 85 % der MS-Patienten. Der Vergleich von IgG im Liquor und Serum dieser Patienten führte schon damals zur

Überzeugung von einer intracerebralen IgG-Produktion (KABAT et al. 1950). Die tägliche Syntheserate kann jetzt dank TOURTELLOTTE bestimmt werden. Nach Hunderten von ausgewerteten Elektrophoresen wurde die diagnostische Bedeutung der diskreten Bande vom "oligoklonalen Aspekt" innerhalb der Gammaglobuline deutlich, die als der Immunglobulin-G-Klasse zugehörig identifiziert wurden (LATERRE et al. 1970). Die "restricted electrophoretic heterogeneity" wird ebenfalls bei MS-Patienten mit normalen Gammaglobulinwerten im Liquor beobachtet.

Durch immunologischen Nachweis konnten die meisten Proteinfraktionen des Phoretogramms identifiziert werden (CAWLEY et al. 1976). Die Analyse eines Mischliquors von zwanzig gesammelten Liquorproben zeigt die Abbildung 4 (SIEMES et al. 1981).

1.3. Ziele dieser Arbeit

In der vorliegenden Arbeit wird der Versuch einer quantitativen Auswertung der Liquoreiweißprofile bei MS-Patienten unternommen. Die technischen Voraussetzungen dazu lieferte ein Analog-Computer, mit dessen Hilfe die Elektropherogramme analysiert, nachgebildet und die einzelnen Fraktionen in Relation zueinander berechnet wurden.

Des weiteren soll der Elektrophoresebefund, speziell die möglichen pathologischen Veränderungen im Gammaglobulinbereich, in Beziehung gesetzt werden zum klinischen Bild der Patienten. Dabei wurden unter anderem die Verlaufsform, die Eindeutigkeit bzw. Fraglichkeit der klinischen Diagnose, das Geschlecht der untersuchten Personen und bestimmte Symptome der Erkrankung berücksichtigt.

Es interessierte ebenfalls, ob die hier angewandte Metho-

de der Liquoruntersuchung ein potentes Mittel darstellt, die Multiple Sklerose zu einem möglichst frühen Zeitpunkt zu diagnostizieren, um auf diese Weise die Patienten einer baldigen Therapie zuführen zu können. Dies wird jedoch erst dann von Bedeutung sein, wenn die Ursachen der Erkrankung erforscht sind und eine geeignete Therapie entwickelt werden konnte.

2. Patienten und Methodik

2.1. Charakterisierung der Patienten

Es wurden durchweg Patienten der Neurologischen Klinik der Schloßpark-Klinik in West-Berlin (Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. M. WOLTER) untersucht, die dort in den Jahren 1976 bis 1980 zur stationären Aufnahme kamen.

Zwei Gruppen von Patienten wurden verglichen.

2.1.1. Die Kontrollgruppe

25 Patienten (16 Frauen und 9 Männer) waren mit vorwiegend unklaren neurologisch-psychiatrischen Beschwerdebildern zur diagnostischen Abklärung stationär aufgenommen und lumbal punktiert worden. Die spätere Diagnose, z.B. hypochondrische Neurose, psychogene Ataxie, synkopale Anfälle, Carpaltunnelsyndrom, vasomotorischer Kopfschmerz, ließ einen "normalen" Liquor erwarten. Die Wahl der Patienten diente dazu, Kontrollwerte für die Gammaglobulin-Region zu erhalten. Ausgeschlossen aus dieser Gruppe wurden deshalb alle Patienten mit entzündlichen Erkrankungen des ZNS und seiner Hüllen, ebenso Patienten mit Tumoren des Gehirns und Rückenmarks.

2.1.2. Patienten mit Multipler Sklerose

Zu den 138 untersuchten Patienten mit MS gehören 104 Frauen und 34 Männer.

Ein Kriterium zur Auswahl der Patienten war, ob diese bis zum Zeitpunkt der Liquorentnahme mit Corticosteroiden oder anderen Immunsuppressiva behandelt worden waren, und es wurden nur diejenigen ausgewählt, die keine solche Therapie erhalten hatten. Bei der Systematisierung der klinischen Daten der Patienten orientierten wir uns weitgehend an einem Diagnosebogen[1)], der von einer Forschungsgruppe für Multiple Sklerose an der Neurologischen Universitäts-Klinik Göttingen entwickelt wurde.

Neben Alter, Geschlecht und Erkrankungsdauer übernahmen wir folgende Parameter, die kurz erläutert werden sollen.

Klinische Diagnose:

I eindeutig

A. Bei schubförmigem Verlauf mindestens 2 Schübe. Bei primär chronischem Beginn: Krankheitsdauer mit progredienter Symptomatik mindestens 1 Jahr.

B. Symptome disseminiert.

C. Charakteristische Liquorveränderung: mononukleäre Pleozytose bis 50 Zellen pro mm^3 (bis 150/3 Zellen), Gesamtprotein normal oder leicht erhöht (nicht > 100 mg/100 ml), Linksausfall der Kolloidkurve, γ-Globuline (IgG) erhöht.

---

1) Neurologische Universitäts-Klinik Göttingen, DFG/Dr. Fischer-Bosch-Stiftung, Grunddokumentation I u. II (vollständige Kopie im Anhang)

II wahrscheinlich

Nicht alle unter I verzeichneten Kriterien, aber mindestens 2 Gruppen (A+B, B+C oder A+C) vorhanden.

Bei Initialschub: I B+C deutlich ausgeprägt, Persistieren typischer Liquorveränderungen nach Abklingen der Schubsymptome.

Bei primär chronischem Beginn: I B+C deutlich ausgeprägt, anhaltende Progredienz von mindestens 1/2 Jahr, Persistenz typischer Liquorveränderungen.

III fraglich

Die Differentialdiagnose hat bisher keine Anhaltspunkte für eine andere Erkrankung des ZNS ergeben, Verlauf und Symptome sind jedoch im Sinne der Kriterien I B+C nicht hinreichend charakteristisch für eine MS.

(In diese Gruppe fallen Patienten mit monosymptomatischer Retrobulbärneuritis).

Verlauf:

- primär schubförmig
- schubförmig-chronisch progredient
- primär chronisch

Schub:

Definition: Relativ plötzliches Auftreten alter und/oder neuer Symptome mit deutlicher Remission in unterschiedlich langen Zeiträumen (bis zu Monaten), soweit es sich nicht lediglich um Symptomverschlimmerungen aufgrund äußerer Einflüsse handelt. Ein erneuter Schub setzt sich von einem alten ab, wenn das krankheitsfreie Intervall mindestens 4 Wochen beträgt.

Bei der Liquorentnahme während eines Schubs wurde berücksichtigt:

- die Tendenz der Schubsymptomatik (noch zunehmend, gleichbleibend, abnehmend) und
- die Schubdauer in Wochen.

Schweregrad:

Die Skala des Schweregrades reicht von 0 bis 10. z.B. bedeutet

1 = keine Leistungsminderung, geringfügige, neurologische Abweichungen.

3 = Mittelschwere Leistungsminderung (Monoparesen, leichte Hemiparesen, mäßige Ataxie, stärkere Sensibilitätsausfälle, Blasenstörungen, Kombination mehrerer leichter Störungen).

5 = völlige Arbeitsunfähigkeit, maximale Gehstrecke ohne Hilfe etwa 500 m.

9 = Bettlägerigkeit, völlige Hilflosigkeit.

Symptome:

Es wurde versucht, die Symptome anhand ihrer wahrscheinlichsten Lokalisation des Herdbefundes zu kategorisieren. Dabei wurden unterschieden:

- cerebrale,
- Hirnstamm-,
- cerebelläre
- spinale
- Hirnnerven- und
- retrobulbäre Symptome.

Von 26 Patienten mit Multipler Sklerose lagen mehr als eine Liquorprobe vor. Es bot sich also die Gelegenheit, den Krankheitsverlauf und mögliche Veränderungen im Liquor zu vergleichen. Da die Lumbalpunktionen nicht im Rahmen einer Versuchsreihe durchgeführt wurden, sondern meist zur Kontrolle einer Verdachtsdiagnose dienten, ist unsere Auswahl an Proben zur Verlaufskontrolle begrenzt und z.T. willkürlich.

Von den insgesamt 170 Liquorproben der 138 Patienten wurde in der Regel nur die im Krankheitsverlauf älteste Probe in die erste Auswertung einbezogen.

2.1.3. Alters- und Geschlechts-Verteilung bei den Patienten der Kontrollgruppe und den MS-Patienten

Die Patienten der Kontrollgruppe waren zwischen 18 und 59 Jahre, die Patienten mit MS zwischen 15 und 76 Jahre alt. Die Graphik zeigt, daß das Verhältnis der beiden Gruppen in den einzelnen Altersklassen etwa immer dem Anteil entsprach, den diese im Gesamtkollektiv innehatten.

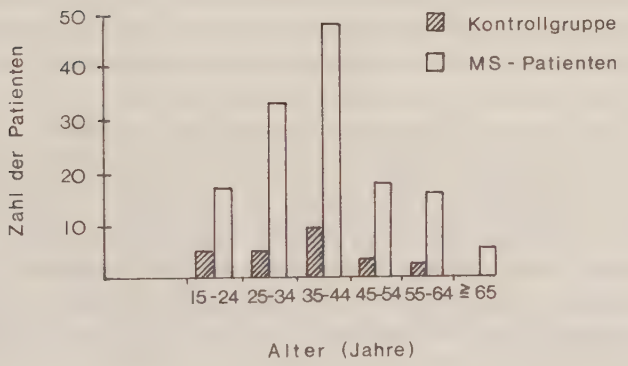


Abb. 1: Altersverteilung der Patienten der Kontrollgruppe und der MS-Patienten

Der Anteil der Frauen überwog in beiden Kollektiven, bei der Kontrollgruppe betrug er 64 %, bei den MS-Patienten 75 %.

2.2. Methodik der Liquoruntersuchung

2.2.1. Gesamteiweiß, Zellzahl und Immunoglobulin G

Die Bestimmung der Gesamteiweißkonzentration im Liquor erfolgte mit Hilfe der Biuret-Reaktion (Biochimica Test-Kombination, Boehringer, Mannheim). Die Zellzahl und das IgG wurden mit den üblichen Methoden (Fuchs-Rosenthal Kammer bzw. radiale Immundiffusion) bestimmt.

2.2.2. Liquorelektrophorese

Als Elektrophoreseverfahren wurde die von WIEME 1965 beschriebene Methode gewählt, in Modifikation mit Agarose anstelle von Agar als Transportmedium. Dieses Verfahren wurde von SIEGERT und SIEMES 1977 beschrieben.

Die Verwendung von Agarose hat den Vorteil, daß die negativen Auswirkungen der sauren Sulfat- und Pyruvatgruppen des Agar (Sulfat-Gehalt in Agar ca. 11 g/kg, in Agarose nur ca. 1-2 g/kg) auf Wanderung und Anfärbbarkeit der einzelnen Proteinfraktionen weitgehend verhindert werden. Die bei der Elektrophorese über weite Strecken wandernden Globuline werden dabei sehr viel stärker betroffen als das in einem engen Bereich konzentrierte Albumin, sodaß die Verwendung von Agar auch das Verhältnis Albumin/Globulin verfälscht; dies wirkt sich besonders negativ bei der MS-Diagnostik aus, wo Präzision besonders im γ-Globulinbereich unabdingbar ist.

2.2.2.1. Eiweißkonzentrierung

1 - 3 ml gewonnener Lumballiquor - längstens eine Woche bei $+4^{\circ}$ C aufbewahrt - wurde durch Ultrafiltration in Kollodiumhülsen der Sartorius-Werke, Göttingen, auf ca. 50 µl konzentriert. In einer besonderen Apparatur preßt ein Gewicht, vermittelt durch einen beweglichen Kolben

mit druckdichten Führungsringen, den Liquor in die Kollodiumhülsen.

Nach der Ultrafiltration wurde die Eiweißkonzentration mit Hilfe eines Zeiss Refraktometers A (spezielles Prisma F 3) und einem Referenz-Serum zur Eichung bestimmt.

2.2.2.2. Elektrophoresetechnik

Entsprechend dem von WIEME angegebenen Verfahren wurden Objektträger von 26 x 76 mm mit Agarose-Gel beschichtet (9 g/l Agarose der Firma Bio-Rad in Barbital-Na/HCl-Puffer, 82 mmol/l). Zuvor wurden die Träger sorgfältig gereinigt und mit einem dünnen Agarose-Film überzogen. Dieser Überzug sorgt für die Anhaftung der eigentlichen Agarose-Schicht während der Fixierung, Färbung und Trocknung. Zur Auftragung des Eiweiß-Konzentrats wurden zwei 5 mm breite und 1,5 mm tiefe Gräben gestanzt. Mit einer Polyäthylen-Mikropipette wurden 30 - 40 µg Eiweiß (dies entspricht 6 - 8 µg/mm Schlitz) in jeden Schlitz geträufelt. Um einen äquivalenten Eiweißgehalt der verschiedenen Liquor-Konzentrate und ein Pherogramm in optimalem Auswertungsbereich zu erzielen, war es u.U. notwendig, das Konzentrat mit Pufferlösung zu verdünnen.

Die elektrophoretische Trennung der Proteine wurde in einer modifizierten WIEME-Kammer durchgeführt (SIEGERT und SIEMES 1977), (220 V, Trennzeit 29 min., Temp. +5° C). Zur Wärmeableitung wurde statt des von WIEME vorgeschlagenen Verdampfers ein Röhreneinsatz verwandt, der von einem Kühlmittel durchströmt wird.

Nach einstündiger Fixierung mit 5 %iger alkoholischer Essigsäure wurden den Objektträgern über 12 Stunden die Puffersalze durch Wässern in Aqua dest. entzogen. Auf das

Trocknen der Träger in einem Inkubator bei 35° C folgten das Färben über 30 Minuten mit Amido-Schwarz 10 B (50 g Amido-Schwarz 10 B und 50 ml Eisessigsäure, verdünnt mit Aqua dest. zu 1 Liter) und das viermalige Wässern in 2 %iger Essigsäure.

2.2.2.3. Quantitative Auswertung

Mit einem Chromatogrammspektrophotometer der Firma Zeiss (Spaltbreite 0,04 mm, Vorschubgeschwindigkeit 15 mm/Minute) in Kombination mit einem W & W-Extinktionsschreiber vom Typ 3212 mit einer Schreibgeschwindigkeit von 10 cm/Minute wurden die Pherogrammkurven hergestellt. Zunächst erfolgte die Registrierung der Proteinfraktionen bei einer Wellenlänge von 610 nm im Extinktionsbereich 0 - 1 (bei niedrigerer Proteinkonzentration im Bereich 0 - 0,5). Bei 610 nm liegt das Absorptionsmaximum von Amidoschwarz 10 B. Das im Vergleich zu den anderen Proteinfraktionen sehr stark angefärbte Albumin war unter diesen Bedingungen nicht faßbar und wurde anschließend bei einer Wellenlänge von 483 nm (dem Absorptionsminimum von Amidoschwarz 10 B) registriert. Mit dem Faktor 3,71 konnte dann der bei 483 nm erhaltene Albuminwert auf 610 nm umgerechnet werden.

In diesem Zusammenhang ist auf eine gewisse Fehlerquelle hinzuweisen, die sich aus einer linearen Beziehung zwischen Konzentration eines bestimmten Proteins und seiner Bindungsfähigkeit für Amidoschwarz ergibt. So läßt sich das Albumin z.B. im Verhältnis 1 zu 1,3 besser anfärben als die γ-Globuline und so könnte für jedes Protein ein individueller Umrechnungsfaktor eingeführt werden, wenn dadurch nicht die tägliche Routinearbeit ganz empfindlich gestört würde. Diese Präzision wurde weder in diesem Falle noch von anderen Autoren bisher geleistet.

Die Pherogramme wurden analysiert und quantitativ ausgewertet mit einem Analog-Computer (modifizierter DU PONT

Curve resolver 310).
Mit dem Gerät stehen 18 Kanäle zur Verfügung, auf denen 18 Gaußsche Kurven erzeugt werden können, deren Höhe, Breite und Position unabhängig voneinander einstellbar sind. Diese Kurven sind einzeln oder als Summenkurve auf einem Oszillographenschirm sichtbar.

Ein Spiegelsystem läßt auf demselben Schirm das zu analysierende Pherogramm in natürlicher Größe erkennen. Mit Hilfe der Gaußschen Kurven soll das Pherogramm so nachgebildet werden, daß die Summenkurve mit dem Pherogramm zur völligen Deckung kommt. Dies soll mit der kleinstmöglichen Anzahl von Kanälen geschehen.

Vor der allgemeinen Analyse muß gesondert der Integralwert des Albumins, aufgezeichnet bei 482 nm, bestimmt werden. Dazu wird die Albuminfraktion mit einer beliebigen Gaußschen Kurve nachgebildet, sein Integralwert abgelesen und mit dem o.g. Faktor 3,71 multipliziert; so erhalten wir seinen Integralwert bei 610 nm. Dieser Wert muß als einziger per Hand in den Computer eingegeben werden. Anschließend wird das gesamte Pherogramm mit Hilfe der Gaußschen Kurven rekonstruiert. Dazu wird das Gerät justiert auf das jeweils zu analysierende Pherogramm, dessen Basis über die Grundlinie des Oszillogramms projeziert wird. Festgelegt wurde, daß die Mitte der Albuminfraktion in Position 39,5 und der Auftragungsschlitz der Proteine bei Position 100 liegen sollen. Die Distanz zwischen diesen beiden Punkten wird also Bezugsgröße für Position und relative elektrophoretische Beweglichkeit der übrigen Proteinfraktionen.

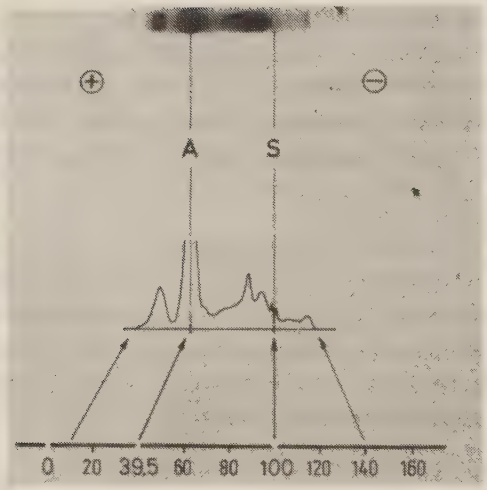


Abb. 2: Auswertung der elektrophoretischen Beweglichkeit der Proteinfraktionen. A = Albumin in Position 39,5 und S = Auftragungsschlitz in Position 100.
(SIEGERT und SIEMES 1977)

Erfahrungsgemäß sind zur Auflösung eines Liquorpherogramms einer gesunden Person in der Regel 15 Gauß-Kurven notwendig, d.h. 15 Proteinfraktionen: 2 Präalbumine, Albumin, 5 α-, 3 β - und 4 γ-Globuline, deren Bezeichnung in Anlehnung an LOWENTHAL (1964) erfolgte.

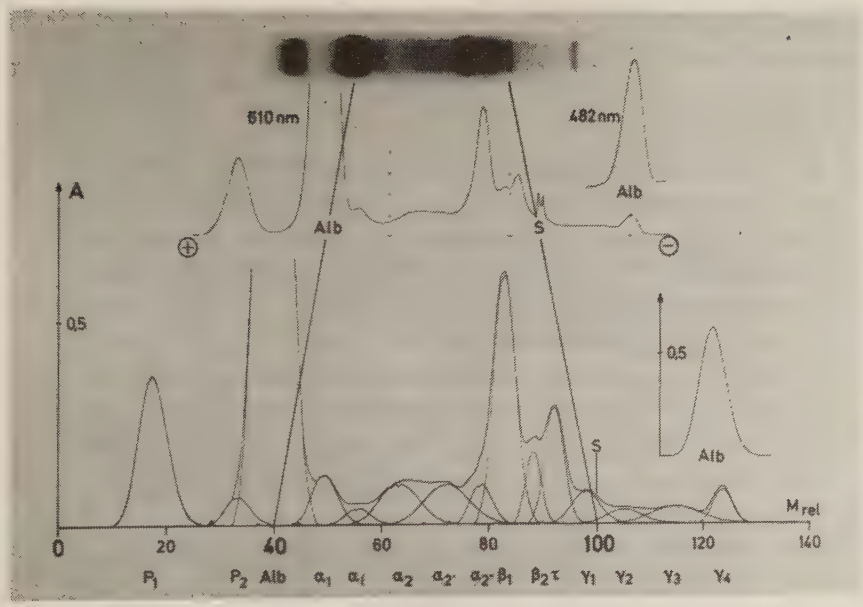


Abb. 3: Elektrophoresemuster und Pherogramm eines normalen Liquors. Das Pherogramm wurde bei 610 nm zur Analyse der Präalbumine und Globuline und bei 482 nm zur Bestimmung des Albumins registriert; S = Auftragungsschlitz. Auswertung derselben Kurve durch Zerlegung in einzelne Gauß'sche Kurven.

Während des Analysierens sind die Integralwerte und Positionen der einzelnen Proteinfraktionen per Digitalanzeige ablesbar. Am Ende erfolgt die automatische Aufzeichnung der synthetisierten Kurve durch einen xy-Schreiber und der Ausdruck der Parameter der Einzelkurven, inklusive Integralwert, Position und relativem %-Wert der einzelnen Proteinfraktionen mittels einer Teleprintmaschine.

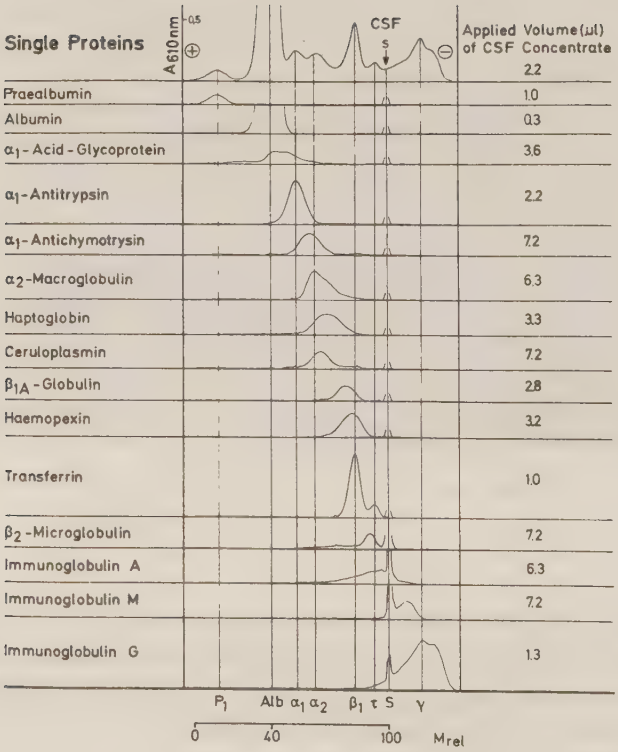


Abb. 4: Identifizierung der wichtigsten einzelnen Plasmaproteine des Liquor-Phoretogramms mit Hilfe der Immunofixation nach Elektrophorese. Die einzelnen Fraktionen sind entsprechend der Abb. 3 benannt; S = Auftragungsschlitz, M_{rel} = relative elektrophoretische Beweglichkeit in bezug auf die Entfernung des Albumin vom Auftragungsschlitz. (SIEMES et al. 1981)

2.2.2.4. Besonderheiten des Auswertens der Liquor-Elektrophoresen bei Patienten mit Multipler Sklerose

Im Falle von pathologischen Proteinkonstellationen - so bei den meisten Liquores von Patienten mit MS - reicht die übliche Anzahl von 15 Fraktionen nicht aus, um eine exakte Nachbildung des Phoretogramms zu erreichen (Abb. 5). Im Bereich der γ-Globuline ersetzen mehrere oligoklonale Fraktionen die normalerweise polyklonale γ_3-Fraktion, u.U. auch die γ_2- und die γ_4-Fraktion. Es sei darauf hingewiesen, daß das Gamma$_4$ (γ-trace oder post-γ) nicht von Immunglobulin G, sondern von einem Mikroglobulin gebildet wird (SIEMES et al. 1975).

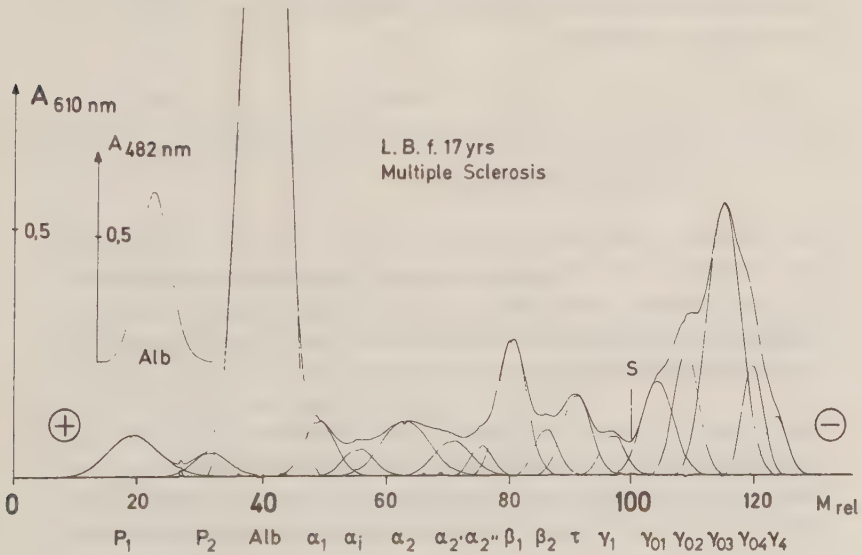


Abb. 5: Analyse des Pherogramms einer MS-Patientin mittels Analog-Computer; anstelle der γ_2- und γ_3-Fraktionen sind in diesem Fall 4 oligoklonale Fraktionen (γ_{01}-γ_{04}) getreten.

Führendes Kriterium, ob eine Fraktion eine oligoklonale ist (bezeichnet als γ_{O1} - γ_{O6}) ist deren Steilheit und Schmalbasigkeit anstelle der Breitbasigkeit der Fraktionen γ_2 und γ_3; ferner entscheiden Positionen und der relative %-Wert der Fraktion über deren Zuordnung.

Unter Umständen bereitet die Zuordnung der letzten γ-Fraktion als γ-trace oder - oligoklonale Fraktion gewisse Schwierigkeiten. Sie ist nur dann als oligoklonal anzusehen, wenn sie sowohl von der Position abweicht, als auch größer als der Wert $\bar{X}$ + 2s ist; ansonsten betrachten wir sie als γ_4-Fraktion. Bei erniedrigtem relativen %-Wert ist darauf zu achten, ob die Fraktionen Präalbumin (P_1) und τ ebenfalls erniedrigt sind - in diesem Fall muß eine Schrankenstörung angenommen werden und wir können davon ausgehen, daß es sich bei der letzten γ-Fraktion nicht um γ_4 handelt.

2.2.2.5. Versuch einer Typisierung des Pherogramms im Gammaglobulinbereich

Die Subfraktionen der Gammaglobuline sind bei der Multiplen Sklerose - im Vergleich zu zahlreichen steilen Peaks bei der Subakut Sklerosierenden Panencephalitis (SSPE) - treppenförmig angeordnet, einzelne Fraktionen können gegenüber anderen deutlich imponieren.

Trotz der variablen Anordnung der einzelnen oligoklonalen Fraktionen (vor und nach einem steilen Peak können ein, zwei oder drei kleinere Fraktionen gefunden werden), erscheinen wenige, immer wiederkehrende Elektrophorese-Muster.

Beim Vergleich dieser Muster sind es vorwiegend 4 Pherogramm-Graphiken, die wir als Typ O, Typ 1,2 und 3 bezeich-

nen wollen.

Typ O entspricht dem Elektrophoresemuster eines normalen Liquors

Typ 1 zeigt minimale Veränderungen gegenüber dem Typ O, jedoch wird schon beim genauen Betrachten deutlich, daß zur Auswertung zusätzliche Gauß'sche Kurven nötig sind

Typ 2 zeigt ein eingipfliges und

Typ 3 zeigt ein zwei- und mehrgipfliges Muster.

Beispiele für die einzelnen Elektrophorese-Muster sind auf den folgenden Seiten dargestellt (Abb. 6a - l).

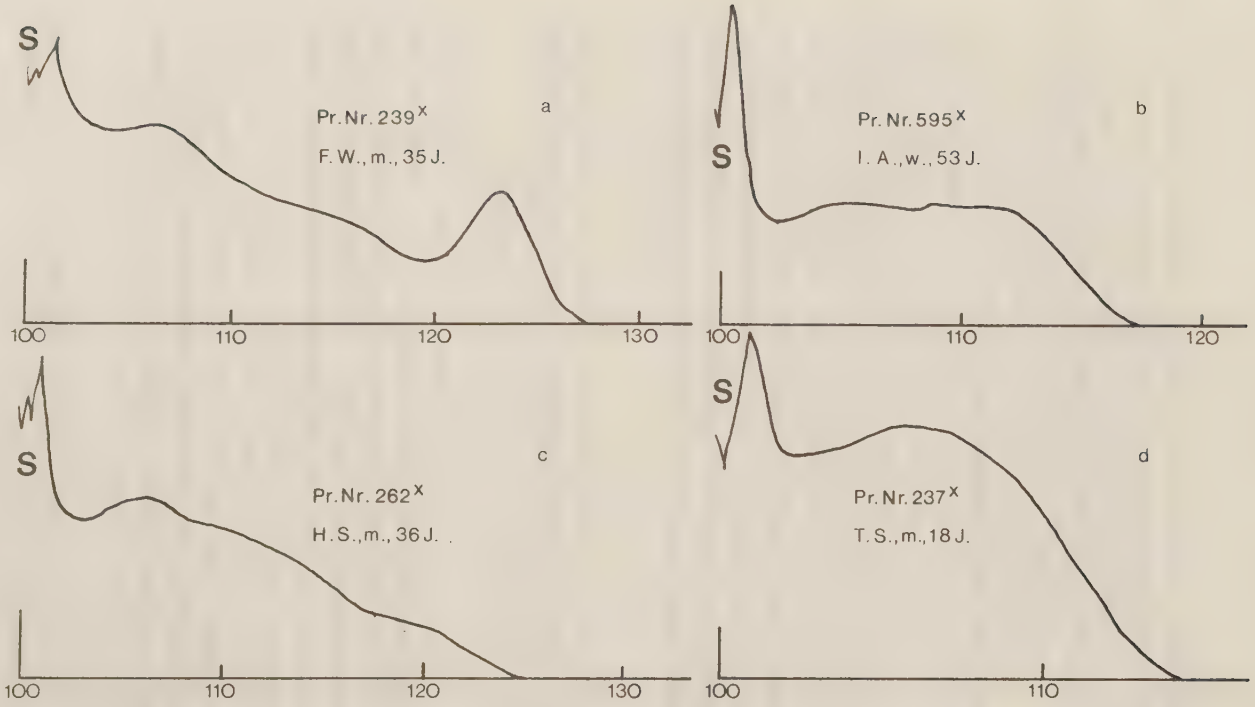
Die horizontale Ausdehnung der einzelnen Muster wird bewußt unbewertet gelassen, weil in dieser Hinsicht die Ausprägung der einzelnen Fraktionen bei einem Individuum zwar stark variieren kann, das Grundmuster dabei jedoch erhalten bleibt.

In dieser Arbeit beschränken wir uns bei der Typisierung der Pherogramme auf den einfachen visuellen Vergleich der Elektrophoresemuster.

2.3 Datenverarbeitung und Statistik

Als Grundlage für die Auswertung und Erfassung der Untersuchungsdaten diente das Statistik-Programm-System für die Sozialwissenschaften (SPSS).

In der Regel erfolgte die Berechnung von Mittelwert $\overline{X}$, Standardabweichung s, Minimum, Maximum und Medianwert. Zur Prüfung signifikanter Unterschiede diente der U-Test nach MANN WHITNEY (alpha = 0,05).



S = Auftragungsschlitz

Abb. 6 a - d : Gammaglobulintyp O

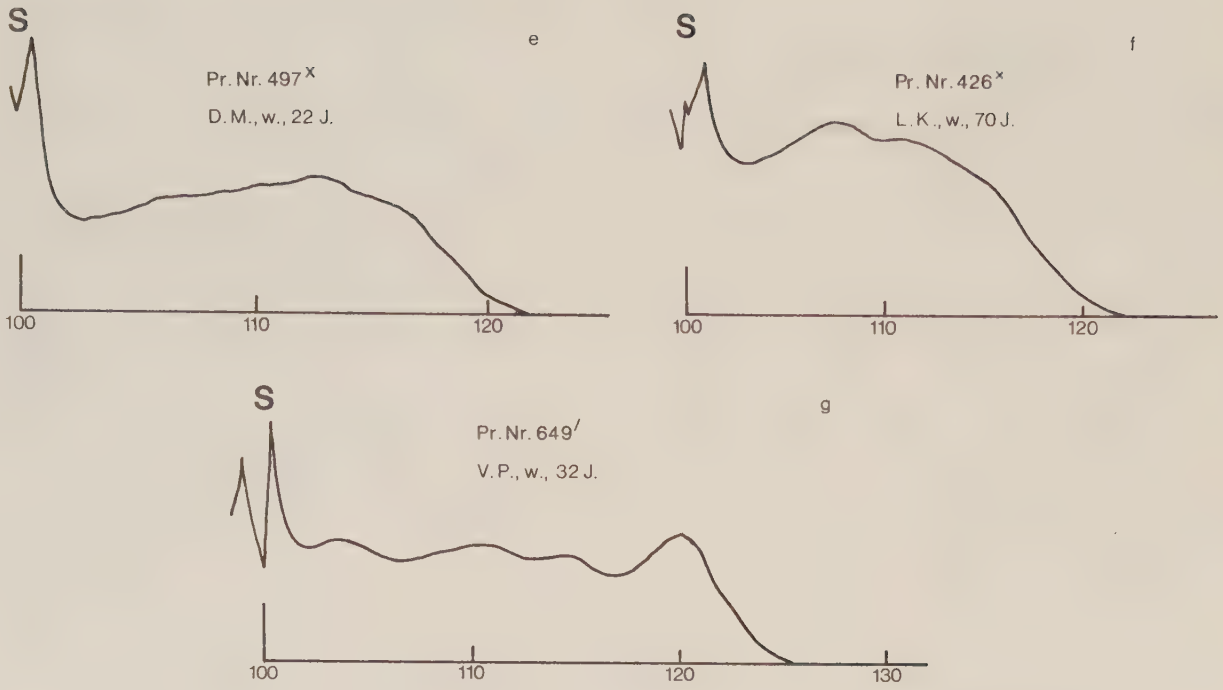
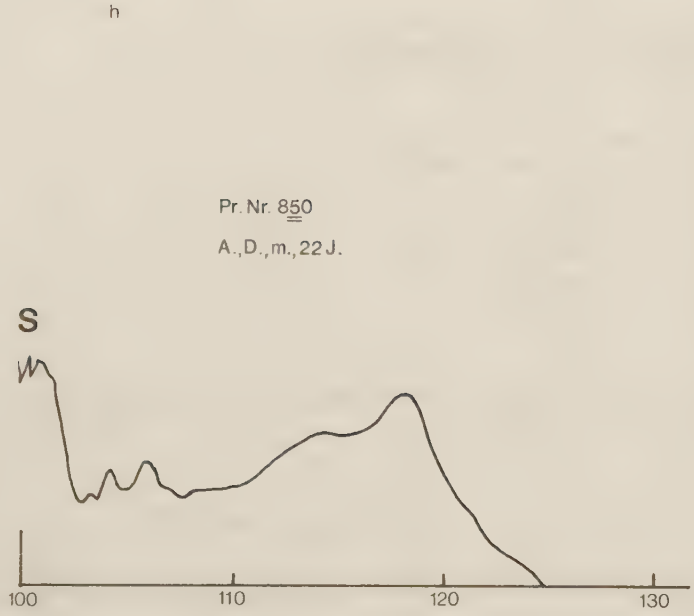
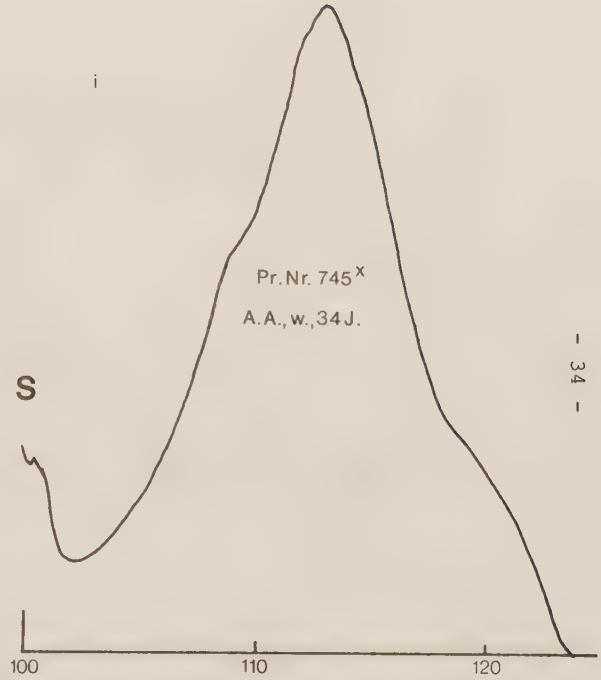


Abb. 6 e - g : Gammaglobulintyp 1

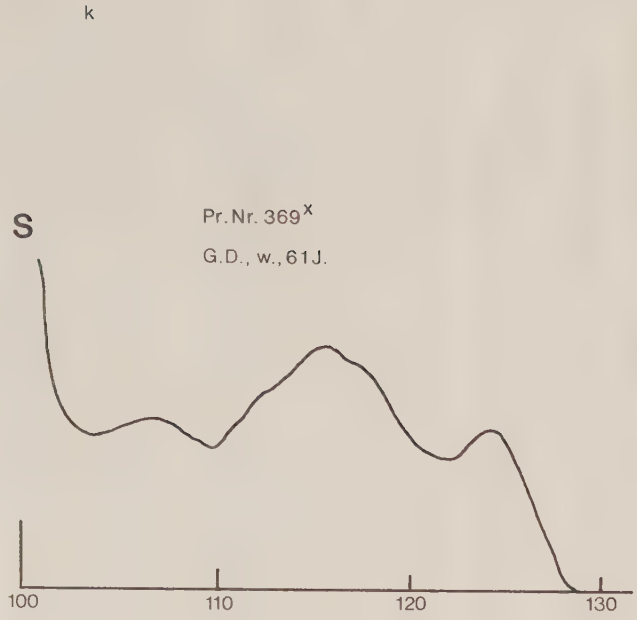
S = Auftragungsschlitz

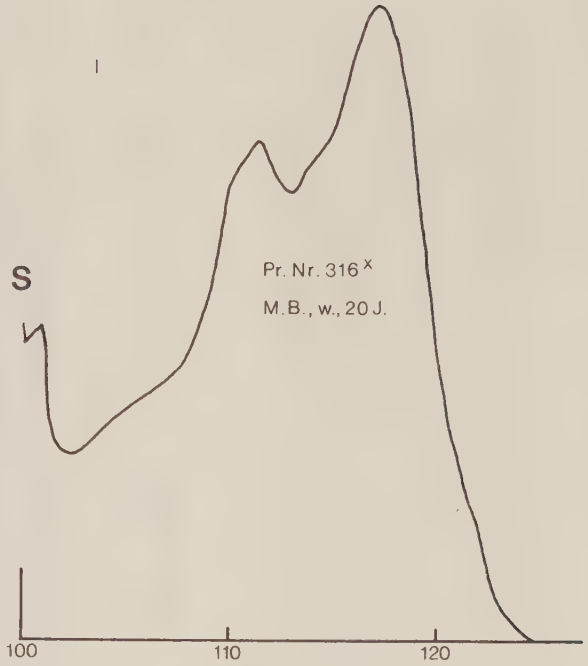




S = Auftragungsschlitz

Abb. 6 h - i : Gammaglobulintyp 2





S = Auftragungsschlitz

Abb. 6 k - l : Gammaglobulintyp 3

3. Ergebnisse

3.1. Beschreibung des Krankheitsbildes der Patienten zur Zeit der Liquorentnahme

3.1.1. Klinische Diagnose der Multiplen Sklerose

Die Diagnosestellung "Multiple Sklerose" war bei 63 der 138 untersuchten Patienten (46 %) eindeutig, bei 50 Patienten (36 %) wahrscheinlich und bei 25 Patienten (18 %) fraglich.

3.1.2. Verlaufsform

Von den 138 Patienten zeigten

80 Patienten (58 %) einen primär schubförmigen Verlauf

25 Patienten (18 %) einen schubförmig chronisch progredienten Verlauf und

33 Patienten (24 %) einen primär chronischen Verlauf.

Hinsichtlich des Geschlechts konnte ein Unterschied in der Verlaufsform nicht festgestellt werden.

In der Gruppe der Patienten mit primär schubförmigem und schubförmig chronisch progredientem Verlauf wurden 101 Liquorproben (einschließlich Mehrfach-Punktion bei einem Patienten) während eines Schubs entnommen. In Tab. 1 sind diese Proben gegliedert nach der Dauer des Schubs und der Symptomatik während des Schubs (zunehmend, gleichbleibend oder abnehmend). Rund ein Viertel der Lumbalpunktionen wurde während der ersten Woche des Schubs vorgenommen. Zwei Drittel der Patienten zeigten zu diesem Zeitpunkt noch eine zunehmende Symptomatik. Bei den Patienten, deren Schub zwei Wochen zuvor begann, nahmen bei der einen Hälfte die Symptome ebenfalls noch zu, bei der anderen Hälfte waren sie gleichbleibend oder schon wieder abneh-

mend. Auch bei den Patienten, die nach drei bis vier und fünf und mehr Wochen andauernden Schüben punktiert wurden, war die Symptomatik bei etwa 30 % der Patienten noch zunehmend; die Hälfte der Patienten, bei denen die LP nach fünf und mehr Wochen vorgenommen wurde, war die Tendenz der Symptome abnehmend. Insgesamt wurden 44 Patienten mit zunehmender, 22 mit gleichbleibender und 35 mit abnehmender Symptomatik untersucht.

Tab. 1: Die Dauer des Schubs in bezug auf das Schubstadium

Schubdauer in Wochen	Symptome während des Schubs: zunehmend n (%)	gleichbleibend n (%)	abnehmend n (%)	
seit 1 Wo.	17 (63,0) (38,6)	6 (22,2) (27,3)	4 (14,8) (11,4)	27
seit 2 Wo.	9 (52,9) (20,5)	3 (17,6) (13,6)	5 (29,4) (14,3)	17
seit 3-4 Wo.	8 (30,8) (18,2)	7 (26,9) (31,8)	11 (42,3) (31,4)	26
seit mehr als 5 Wo.	10 (32,3) (22,7)	16 (19,4) (27,3)	15 (48,4) (42,9)	31
	44	22	35	101

3.1.3. Alter bei Erkrankungsbeginn und Erkrankungsdauer

Das mittlere Alter zu Beginn der Erkrankung lag bei 34 Jahren. Bei den Frauen lag es mit 34,9 Jahren höher als bei den Männern mit 31,4 Jahren.

Die mittlere Erkrankungsdauer betrug 4,7 Jahre, im kürzesten Fall unter 1 Monat, längstens 42 Jahre. Die mittlere Erkrankungsdauer der Patienten mit klinisch fraglicher MS lag mit 2,5 Jahren deutlich unter der mittleren Erkrankungsdauer des Gesamtkollektivs. Bei 48 % (12/25) der Patienten mit fraglicher MS wurde die Lumbalpunktion innerhalb der ersten zwei Monate der Erkrankung vorgenommen.

3.1.4. Schweregrad der Erkrankung

69 Patienten, d.h. die Hälfte der erkrankten Personen, zeigten keine oder nur eine geringfügige Leistungsminderung (Schweregrad 1 und 2); 33 Personen (24 %) waren mittelschwer bis schwer behindert (Schweregrad 3 und 4); 36 Personen (26 %) waren völlig arbeitsunfähig bis hin zur Bettlägerigkeit (Schweregrad 5 bis 9).

3.1.5. Die Erkrankungsdauer bezogen auf den Schweregrad der Behinderung

Setzen wir die Erkrankungsdauer der Patienten in Beziehung zum Grad ihrer Beeinträchtigung durch die MS (Abb. 7/ Tab. 2), so zeigen keine oder nur eine geringfügige Leistungsminderung innerhalb der ersten beiden Erkrankungsjahre 76 % der Patienten, im dritten Jahr 60 %, im vierten und fünften Jahr 53 %, bis zum zehnten Jahr noch 40 % und darüber hinaus nur noch 7 % der Patienten. In der Regel nimmt die Behinderung der Patienten mit der Dauer

der Erkrankung zu.

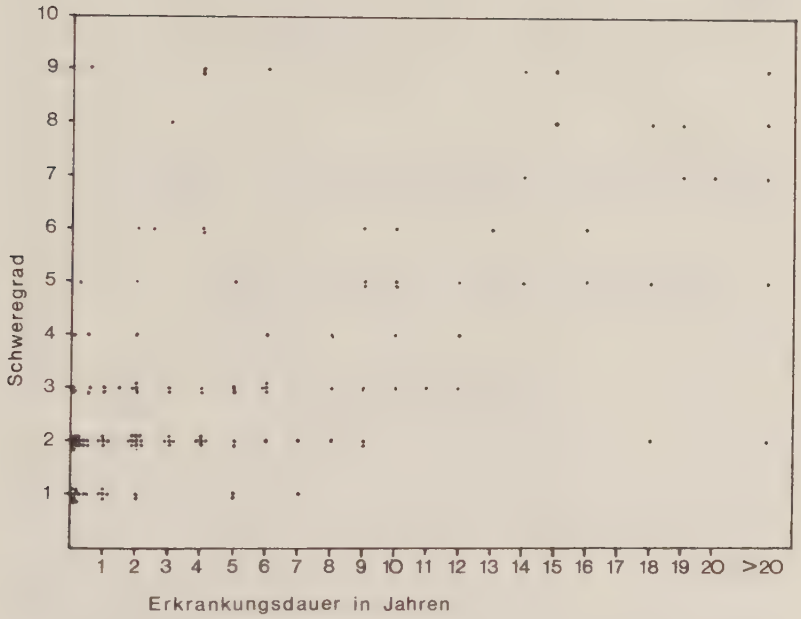


Abb. 7: Die Erkrankungsdauer in bezug auf den Schweregrad der Behinderung.

Tab. 2: Die Erkrankungsdauer bezogen auf den Schweregrad der Behinderung

Erkrankungsdauer in Jahren	Schweregrad 1		2		3		4 - 5		6 - 9		
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
0 < 1	11	(33,3) (52,4)	14	(42,4) (29,2)	4	(12,1) (15,4)	3	(9,1) (15,8)	1	(3,0) (4,2)	33
1 < 2	5	(38,5) (23,8)	5	(38,5) (10,4)	3	(23,0) (11,5)	-		-		13
2 < 3	2	(10,0) (9,5)	10	(50,0) (20,8)	4	(20,0) (15,4)	2	(10,0) (10,5)	2	(10,0) (8,3)	20
3 < 5	-		10	(52,6) (20,8)	4	(21,1) (15,4)	-		5	(26,3) (20,8)	19
5 < 10	3	(12,0) (14,3)	7	(28,0) (14,6)	8	(32,0) (30,8)	5	(20,0) (26,3)	2	(8,0) (8,3)	25
> 10	-		2	(7,11) (4,2)	3	(10,7) (11,5)	9	(32,1) (47,4)	14	(50,0) (58,3)	28
	21	(15,2)	48	(34,8)	26	(18,8)	19	(13,8)	24	(17,4)	

3.1.6. Häufigkeit des Auftretens bestimmter Symptome

Unter den 148 Patienten hatten - nach dem klinischen Bild zu urteilen

55 (39,9 %) einen Symptomherd,
37 (26,8 %) zwei Symptomherde,
23 (16,7 %) drei " ,
15 (10,9 %) vier " und
8 (5,8 %) fünf " .

Die Symptomatik der untersuchten Patienten läßt auf folgende Prädilektionsstellen für MS-Herde (in absteigender Reihenfolge bei Mehrfachnennung) schließen:

- das Spinalmark in 85 %
- die Hirnnerven incl. der nervi optici in 44 %
- der Hirnstamm in 33 %
- das Kleinhirn in 30 %
- das Cerebrum in 24 %.

Tab. 3: Verlaufsformen in bezug zur Symptomatik

Symptomatik		Verlaufsformen: primär schubförmig n = 80	schubförmig chronisch progredient n = 25	primär chronisch n = 33	insgesamt
cerebrale Symptome	n	12	11	10	33
	(%)	(15,0)	(44,0)	(30,3)	(23,9)
Hirnstamm-Symptome	n	21	14	10	45
	(%)	(26,3)	(56,0)	(30,3)	(32,6)
cerebelläre Symptome	n	19	16	7	42
	(%)	(23,8)	(64,0)	(21,2)	(30,4
spinale Symptome	n	61	23	33	117
	(%)	(76,3)	(92,0)	(100,0)	(84,8)
Hirnnerven-Symptome*	n	33	11	7	51
	(%)	(41,3)	(44,0)	(21,2)	(37,0)
Retrobulbärneuritis*	n	9	1	-	10
	(%)	(11,3)	(4,0)		(7,2)

*In der Anzahl der Patienten mit Hirnnervenbeteiligung enthalten sind diejenigen mit Anzeichen einer früher durchgemachten Retrobulbärneuritis (temporale Papillenabblassung). Die akute Retrobulbärneuritis wird hier gesondert aufgeführt.

Bei Betrachtung der Symptome bei den einzelnen Verlaufsformen (Tab. 3) fällt auf, daß ausnahmslos alle Patienten mit primär chronischem Verlauf spinale Symptome zeigten. Der Befall der Hirnnerven kam am häufigsten beim primär schubförmigen Verlauf vor. Cerebrale, cerebelläre und

Hirnstammsymptome zeigten sich am ehesten beim schubförmig-chronisch progredienten Verlauf.

3.2. Ergebnisse der Liquoruntersuchung

3.2.1. Zellzahl, Gesamteiweiß, Immunglobulin G und Proteinfraktionen

3.2.1.1. Patienten mit Multipler Sklerose im Vergleich zum Kontrollkollektiv

Die Zellzahl des MS-Patienten war im Mittel mit 18 Drittel Zellen leicht erhöht gegenüber 4 Drittel Zellen bei den Kontrollpersonen. Der Mittelwert des Eiweißes lag mit 42 mg% im Vergleich zu 31 mg% der Kontrollgruppe noch im oberen Bereich der Norm, während der Mittelwert des immunologisch gemessenen IgG mit 7,3 mg% bei den MS-Patienten im Vergleich zu den Kontrollpersonen mit 2,3 mg% deutlich erhöht war. Beim Vergleich der Liquorproteine bei Patienten des Kontrollkollektivs mit den MS-Patienten (siehe Tab. 4) ergab sich als gravierendster Unterschied im ersten Fall das Fehlen und im zweiten Fall das Auftreten pathologischer Fraktionen im Gammaglobulinbereich. Oligoklonale Fraktionen waren in der Gruppe der MS-Patienten in 132 von 138 Liquorelektrophoresen nachweisbar. Aufgrund des höheren Anteils der Gammaglobuline (angegeben in Relativprozent) waren die einzelnen Fraktionen vom Präalbumin bis zum Transferrin in der Regel auch relativ niedriger als beim Kontrollkollektiv, bezüglich dieser Fraktionen verzichteten wir deshalb auf die Berechnung signifikanter Unterschiede.

Tab. 4: Proteinfraktionen bei Multipler Sklerose im Vergleich zum Kontrollkollektiv

Fraktion	KON n = 25 $\bar{X}$	(s)	nu	MS n = 138 $\bar{X}$	(s)	nu
P_1	3,5	(1,3)		2,6	(1,1)	
P_2	0,8	(0,5)		0,9	(0,6)	
Alb.	69,2	(5,5)		63,6	(7,8)	
α_1	2,3	(0,7)		2,0	(0,9)	
α_i	0,6	(0,4)		0,8	(0,5)	
α_2	3,6	(1,7)		3,4	(1,2)	
$\alpha_{2'}$	2,1	(1,2)		1,8	(0,8)	
$\alpha_{2''}$	0,9	(0,4)		0,7	(0,3)	
β_1	5,8	(1,0)		5,1	(1,2)	
β_2	1,3	(0,5)		1,1	(0,5)	
τ	3,3	(1,2)		3,1	(1,3)	
γ_1	1,3	(0,6)		1,3	(0,6)	
γ_2	1,8	(0,8)		1,6	(0,7)	97
γ_3	2,9	(1,3)		3,4	(0,8)	7
γ_4	0,4	(0,4)		0,3	(0,3)	77
γ_{O1}				2,8	(1,8)	132
γ_{O2}				3,1	(2,9)	132
γ_{O3}				3,8	(2,9)	119
γ_{O4}				3,4	(3,6)	87
γ_{O5}				2,7	(3,0)	37
γ_{O6}				1,5	(0,6)	6
$\gamma_{O\ ges.}$				11,8	(6,9)	
$\gamma_2+\gamma_3+\gamma_{O\ ges.}$				13,1	(6,6)	
Zellzahl/$_3$	4,5	(2,8)	20	18,3	(25,8)	137
Gesamteiweiß (mg%)	31,0	(5,8)	23	42,0	(15,5)	136
IgG (mg%)	2,3	(0,8)	18	7,3	(4,1)	132

Bezeichnung der Fraktionen siehe Abb. 3 und 5. KON = Kontrollgruppe, MS = Multiple Sklerose-Erkrankte, $\bar{X}$ = Mittelwert (rel.%) des Anteils am Gesamteiweiß, (s) = Standardabweichung, nu = Anzahl der Patienten abweichend vom Kollektiv n, γ_{O}ges. = Summe aller oligoklonalen Fraktionen.

3.2.1.2. Korrelation zur Klinik der Multiplen Sklerose

Die Proteinfraktionen bezüglich des Geschlechts, der verschiedenen Verlaufsformen, der klinischen Diagnosen und der Symptomatik (Tab. 5 bis 9) wurden mit Hilfe des U-Tests (α = 0,05) nach MANN-WHITNEY auf signifikante Unterschiede hin überprüft. Dabei wurden bei dem Geschlechtervergleich und dem der beiden Symptomgruppen jeweils alle in der Tabelle 4 angegebenen Fraktionen und Summen geprüft und für den Vergleich der Verlaufsformen und Diagnosen jeweils die Fraktionen P_1, Alb., α_2, β_1, τ, die γ-Fraktionen einschließlich der oligoklonalen, das immunologisch bestimmte IgG, die Zellzahl und das Gesamteiweiß.

Zwischen Frauen und Männern ergaben sich signifikante Unterschiede lediglich in der Höhe der Albuminfraktion und beim Gesamteiweiß (Tab. 5).

Die drei verschiedenen Verlaufsformen wurden jeweils paarweise miteinander verglichen. Es ergaben sich zwischen den beiden unterschiedlichsten Verlaufsformen, also dem primär schubförmigen und dem primär chronischen Verlauf, signifikante Unterschiede bei den Fraktionen α_2 und β_1. Beim Vergleich der Verlaufsformen "primär schubförmig" und "schubförmig chronisch progredient" bzw. "schubförmig chronisch progredient" und "primär chronisch" ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (Tab. 6).

Die einzelnen klinischen Diagnosen wurden ebenfalls paarweise miteinander verglichen. Zwischen den Diagnosen "eindeutig" und "fraglich" ergaben sich signifikante Unterschiede für das Präalbumin$_1$ und τ, τ unterschied sich auch beim Vergleich der Diagnosen "eindeutig" und "wahrscheinlich". Ansonsten ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (Tab. 7).

Zwischen dem Krankheitsbild mit rein spinalen und dem mit ausschließlich Hirnnerven- bzw. retrobulbären Symptomen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (Tab. 8).

Die Proteinfraktionen bei Patienten mit und ohne derzeitigem Schub zeigten ebenfalls keine signifikanten Differenzen (Tab. 9).

Tab. 5: Proteinfraktionen bei Frauen und Männern mit Multipler Sklerose

Fraktion	I Frauen mit MS n = 104 $\bar{X}$	(s)	nu	Sign. U. I-II	II Männer mit MS n = 34 $\bar{X}$	(s)	nu	alle MS-Patienten n = 138 $\bar{X}$	(s)	nu
P_1	2,7	(1,2)			2,4	(1,0)		2,6	(1,1)	
P_2	0,9	(0,6)			0,9	(0,5)		0,9	(0,6)	
Alb.	62,4	(7,2)		*	67,5	(8,6)		63,6	(7,9)	
α_1	2,1	(0,9)			1,9	(0,8)		2,0	(0,9)	
α_1'	0,8	(0,5)			0,9	(0,4)		0,8	(0,5)	
α_2	3,4	(1,3)			3,2	(0,9)		3,4	(1,2)	
α_2'	1,8	(0,8)			1,8	(0,8)		1,8	(0,8)	
α_2''	0,7	(0,3)			0,7	(0,3)		0,7	(0,3)	
β_1	5,3	(1,2)			4,8	(1,0)		5,1	(1,2)	
β_2	1,1	(0,5)			1,2	(0,4)		1,1	(0,5)	
τ	3,2	(1,3)			2,7	(1,3)		3,1	(1,3)	
γ_1	1,3	(0,6)			1,1	(0,5)		1,3	(0,6)	
γ_2	1,8	(0,7)	72		1,3	(0,6)	25	1,6	(0,7)	97
γ_3	3,6	(0,8)	5		3,0	(0,4)	2	3,4	(0,8)	7
γ_4	0,6	(0,3)	54		0,4	(0,3)	23	0,3		77
γ_{O1}	2,9	(1,7)	99		2,7	(2,0)	33	2,8	(1,8)	132
γ_{O2}	3,4	(3,2)	99		2,2	(1,7)	33	3,1	(2,9)	132
γ_{O3}	3,9	(3,0)	91		3,4	(2,8)	28	3,8	(2,9)	119
γ_{O4}	3,5	(3,5)	65		2,9	(4,1)	22	3,4	(3,6)	87
γ_{O5}	3,0	(3,3)	30		1,4	(0,8)	7	2,7	(3,0)	37
γ_{O6}	1,5	(0,6)	6					1,5	(0,6)	6
$\gamma_{Oges.}$	12,5	(7,0)			9,7	(6,3)		11,8	(6,9)	
$\gamma_2+\gamma_3+\gamma_{Oges.}$	13,7	(6,5)			11,3	(6,7)		13,1	(6,6)	
Zellzahl /3	18,6	(23,8)	103		17,4	(31,2)		18,3	(25,8)	137
Ges.-Eiweiß (mg%)	39,4	(13,2)	102	*	49,6	(19,2)		42,0	(15,5)	136
IgG (mg%)	7,2	(4,2)	100		7,7	(3,8)		7,3	(4,1)	132

$\bar{X}$ = Mittelwert (rel.%) des Anteils am Gesamteiweiß, (s) = Standardabweichung, nu = Anzahl der Patienten abweichend vom Kollektiv n, Sign. U. = Signifikanter Unterschied (U-Test nach MANN-WHITNEY ($\alpha = 0,05$), $\gamma_{Oges.}$ = Summe aller oligoklonalen Fraktionen.

Tab. 6: Proteinfraktionen bei den verschiedenen Verlaufsformen der Multiplen Sklerose

Sign.U. I-III	Fraktion	I Patienten mit primär schubförmigem Verlauf n = 80 $\bar{X}$	(s)	nu	II Patienten mit schubförmig chronisch progredientem Verlauf n = 25 $\bar{X}$	(s)	nu	III Patienten mit primär chronischem Verlauf n = 33 $\bar{X}$	(s)	nu
	P_1	2,7	(1,1)		2,6	(1,3)		2,4	(1,1)	
	P_2	0,9	(0,6)		0,9	(0,4)		0,9	(0,6)	
	Alb.	63,9	(8,2)		64,4	(7,6)		62,4	(7,3)	
	α_1	1,8	(0,6)		2,3	(1,3)		2,2	(0,8)	
	α_1'	0,8	(0,5)		0,7	(0,4)		1,0	(0,5)	
*	α_2	3,2	(1,1)		3,5	(1,4)		3,7	(1,3)	
	α_2'	1,8	(0,8)		1,7	(0,8)		1,9	(0,8)	
	α_2''	0,7	(0,3)		0,8	(0,3)		0,7	(0,3)	
*	β_1	5,0	(1,1)		5,2	(1,4)		5,5	(1,2)	
	β_2	1,1	(0,4)		1,2	(0,5)		1,1	(0,5)	
	τ	3,0	(1,1)		3,1	(1,5)		3,3	(1,5)	
	γ_1	1,3	(0,5)		1,2	(0,6)		1,4	(0,7)	
	γ_2	1,6	(0,7)	59	1,6	(0,7)	17	1,7	(0,8)	21
	γ_3	3,6	(0,7)	6	2,4	(n=1)		-	-	
	γ_4	0,5	(0,3)	39	0,5	(0,3)	16	0,5	(0,3)	22
	γ_{O1}	2,9	(1,8)	75	2,5	(1,3)	24	2,9	(2,0)	
	γ_{O2}	2,9	(2,9)	75	3,2	(2,4)	24	3,3	(3,4)	
	γ_{O3}	4,0	(3,0)	67	3,3	(3,0)	20	3,6	(2,7)	32
	γ_{O4}	3,7	(4,0)	55	2,6	(2,8)	13	2,9	(2,8)	19
	γ_{O5}	2,3	(2,1)	21	5,1	(6,0)	6	1,9	(1,5)	10
	γ_{O6}	1,1	(0,2)	3	1,9	(n=1)		1,9	(0,8)	2
	$\gamma_2+\gamma_3+\gamma_{Oges.}$	13,5	(6,7)		11,9	(6,9)		13,1	(6,4)	
	$\gamma_{Oges.}$	12,0	(7,2)		10,8	(7,3)		12,0	(6,0)	
	Zellzahl/$_3$	25,3	(30,1)		6,9	(7,7)		9,8	(15,5)	
	Gesamteiweiß (mg%)	39,9	(13,2)		43,8	(19,9)		45,4	(16,6)	
	IgG mg%	7,3	(3,8)		7,3	(4,6)		7,4	(4,4)	

$\bar{X}$ = Mittelwert (rel%) des Anteils am Gesamteiweiß, (s) = Standardabweichung, nu = vom Kollektiv n abweichende Anzahl der Patienten, Sign. U. = signifikanter Unterschied (U-Test nach MANN-WHITNEY, $\alpha = 0,05$), $\gamma_{Oges.}$ = Summe aller oligoklonaler Fraktionen.

Tab. 7: Proteinfraktionen bei unterschiedlichen klinischen Diagnosen der Multiplen Sklerose

Fraktion	Sign. U. I-III	I: Patienten mit klinisch eindeutiger Diagnose n = 63 $\bar{X}$	(s)	nu	II: Patienten mit klinisch wahrscheinlicher Diagnose n = 50 $\bar{X}$	(s)	nu	III: Patienten mit klinisch fraglicher Diagnose n = 25 $\bar{X}$	(s)	nu
P_1	*	2,4	(1,1)		2,7	(1,1)		3,1	(1,3)	
P_2^1		0,9	(0,6)		0,9	(0,7)		0,9	(0,5)	
Alb.		63,5	(8,0)		64,1	(7,3)		63,0	(8,9)	
α		2,0	(0,8)		2,0	(0,8)		2,2	(1,1)	
α_1		0,9	(0,5)		0,8	(0,4)		0,8	(0,4)	
α_1		3,1	(1,0)		3,4	(1,2)		3,8	(1,5)	
α_2		1,7	(0,9)		2,0	(0,6)		1,7	(0,8)	
α_2''		0,8	(0,3)		0,7	(0,2)		0,8	(0,3)	
β_1		4,8	(1,1)		5,3	(1,0)		5,6	(1,5)	
β_2		1,1	(0,4)		1,2	(0,5)		1,1	(0,4)	
τ	*	2,7	(1,0)		3,3	(1,3)		3,6	(1,5)	
γ		1,2	(0,5)		1,4	(0,6)		1,5	(0,7)	
γ_1		1,7	(0,8)	43	1,6	(0,6)	37	1,5	(0,8)	17
γ_2		3,0	(0,4)	2	3,4	(0,9)	4	4,1		1
γ_3		0,6	(0,3)	33	0,5	(0,2)	29	0,5	(0,2)	15
γ_4		2,9	(2,1)	62	3,0	(1,6)	46	2,4	(1,5)	24
γ_{O1}		3,4	(2,7)	62	2,7	(3,0)	46	2,9	(3,2)	24
γ_{O2}		4,2	(3,0)	56	3,5	(2,6)	40	3,1	(3,1)	23
γ_{O3}		3,6	(3,2)	44	2,8	(3,4)	28	3,8	(5,1)	15
γ_{O4}		2,6	(3,4)	21	3,1	(2,9)	12	1,8	(0,9)	4
γ_{O5}		1,4	(0,3)	4	1,8	(1,1)	2	–	–	
γ_{O6}		13,3	(6,5)		10,5	(6,7)		10,4	(7,8)	
$\gamma_{Oges.}$										
$\gamma_{2+}\gamma_{3+}$ $\gamma_{Oges.}$		14,6	(6,5)		12,0	(6,2)		11,6	(7,4)	
Zellzahl/$_3$		20	(23,6)	62	17,5	(23,3)		15,7	(35,0)	
Gesamteiweiß (mg%)		46,4	(18,1)	62	39,6	(11,7)		35,6	(11,4)	
IgG (mg%)		12,1	(16,8)	61	6,0	(3,1)	49	9,5	(19,3)	

$\bar{X}$ = Mittelwert (rel%) des Anteils am Gesamteiweiß, (s) = Standardabweichung, nu = vom Kollektiv n abweichende Anzahl der Patienten, Sign. U. = signifikanter Unterschied (U-Test nach MANN-WHITNEY, $\alpha = 0,05$), $\gamma_{Oges.}$ = Summe aller oligoklonaler Fraktionen.

Tab. 8: Proteinfraktionen bei Patienten mit MS-Herden unterschiedlicher Lokalisation im ZNS

Fraktion	Patienten mit spinalen Symptomen n = 43			Sign. U.	Patienten mit Hirnnerven-Symptomen n = 8	
	$\bar{X}$	(s)	nu		$\bar{X}$	(s)
P_1	2,4	(0,9)			2,9	(1,6)
P_2	0,9	(0,7)			1,0	(0,7)
Alb.	63,4	(7,4)			63,2	(13,0)
α_1	1,9	(0,6)			1,6	(0,6)
α_i	0,8	(0,5)			0,9	(0,5)
α_2	3,3	(1,3)			3,6	(1,9)
α_2'	1,9	(0,7)			1,5	(0,8)
α_2''	0,7	(0,3)			0,8	(0,2)
β_1	5,2	(1,1)			5,0	(1,4)
β_2	1,1	(0,4)			1,2	(0,5)
τ	3,4	(1,3)			2,5	(1,4)
γ_1	1,5	(0,6)			1,1	(0,8)
γ_2	1,7	(0,6)	27		1,8	(1,2)
γ_3	3,2	(0,7)	2		-	-
γ_4	0,5	(0,2)	22		0,6	(0,3)
γ_{O1}	3,0	(1,6)	42		2,4	(1,7)
γ_{O2}	3,0	(3,0)	42		4,7	(5,0)
γ_{O3}	3,8	(3,0)	36		3,8	(3,4)
γ_{O4}	3,9	(5,0)	25		2,4	(0,6)
γ_{O5}	3,3	(2,9)	10		-	-
γ_{O6}	-	-			-	-
$\gamma_{Oges.}$	12,1	(7,4)			12,2	(6,7)
$\gamma_2+\gamma_3+\gamma_{Oges.}$	13,3	(7,0)			13,8	(7,2)
Zellzahl/$_3$	12,5	(17,6)			26,9	(33,0)
Gesamteiweiß (mg%)	40,1	(11,1)			35,6	(10,0)
IgG (mg%)	9,2	(14,7)			7,2	(3,7)

keine

$\bar{X}$ = Mittelwert (rel%) des Anteils am Gesamteiweiß, (s) = Standardabweichung, nu = vom Kollektiv n abweichende Anzahl der Patienten, Sign. U. = signifikanter Unterschied (U-Test nach MANN-WHITNEY, $\alpha = 0,05$), $\gamma_{Oges.}$ = Summe aller oligoklonaler Fraktionen.

Tab. 9: Proteinfraktionen bei Patienten mit und ohne derzeitigem Schub

Fraktion	Patienten ohne Schub n = 58 $\bar{X}$	(s)	nu	Patienten mit Schub n = 80 $\bar{X}$	(s)	nu
P_1	2,5	(1,2)		2,8	(1,1)	
P_2	0,9	(0,5)		0,9	(0,6)	
Alb.	63,2	(7,4)		63,9	(8,2)	
α_1	2,3	(1,1)		1,8	(0,6)	
α_1^i	0,9	(0,4)		0,8	(0,5)	
α_2	3,6	(1,3)		3,2	(1,1)	
α_2'	1,9	(0,8)		1,8	(0,8)	
α_2''	0,7	(0,3)		0,7	(0,3)	
β_1	5,3	(1,3)		5,0	(1,1)	
β_2	1,2	(0,5)		1,1	(0,4)	
τ	3,2	(1,5)		3,0	(1,1)	
γ_1	1,3	(0,7)		1,3	(0,5)	
γ_2	1,7	(0,8)	37	1,6	(0,7)	60
γ_3	2,4		1	3,6	(0,7)	6
γ_4	0,5	(0,3)	37	0,5	(0,3)	39
γ_{O1}	2,7	(1,8)	57	2,9	(1,9)	75
γ_{O2}	3,3	(3,0)	57	2,9	(2,9)	75
γ_{O3}	3,7	(2,8)	52	3,8	(3,0)	67
γ_{O4}	2,8	(2,8)	32	3,7	(4,0)	55
γ_{O5}	3,1	(4,0)	16	2,3	(2,1)	21
γ_{O6}	1,9	(0,6)	3	1,1	(0,2)	3
$\gamma_{Oges.}$	11,6	(6,5)		11,9	(7,2)	
$\gamma_2+\gamma_3+\gamma_{Oges.}$	12,8	(6,5)		13,4	(6,8)	
Zellzahl/$_3$	8,5	(12,8)	57	25,3	(30,1)	
Gesamteiweiß (mg%)	44,5	(17,7)	57	40,1	(13,4)	
IgG (mg%)	7,4	(4,5)	57	7,3	(3,8)	

$\bar{X}$ = Mittelwert (rel%) des Anteils am Gesamteiweiß, (s) = Standardabweichung, nu = vom Kollektiv n abweichende Anzahl der Patienten, $\gamma_{Oges.}$ = Summe aller oligoklonalen Fraktionen.

Bei 79 Liquores, die während eines Schubs der MS entnommen wurden, war uns die Schubphase der einzelnen Patienten bekannt. In Tab. 10 sind die Ergebnisse der Immunglobulinanalyse, die Zellzahl und das Gesamteiweiß nach der Dauer des Schubs und der Symptomatik (zunehmend bis abnehmend) aufgeschlüsselt und in Tab. 11 aufgrund der z.T. niedrigen Anzahl der Proben in eine frühe und eine späte Schubphase zusammengefaßt.

Die Analyse ergab: Das immunologisch bestimmte, immer erhöhte IgG lag in der ersten Schubwoche höher als in den darauffolgenden Wochen, zeigte aber dann wieder ansteigende Tendenz. Die Ergebnisse deuten darauf hin, daß sich in den Fällen, in denen die klinische Symptomatik bereits während der ersten Woche ihren Höhepunkt erreicht hat, die IgG-Synthese bis zur Phase der sich rückbildenden Symptomatik verstärkt. Im Falle einer Liquorentnahme im Schubverlauf von länger als einer Woche bis zu vier Wochen erschien die IgG-Synthese auf dem Höhepunkt des Schubs, d.h. bei gleichbleibender Symptomatik, am ausgeprägtesten.

Das aus der Elektrophoreseanalyse berechnete IgG und der Anteil der oligoklonalen Fraktionen am Gesamteiweiß erreichten in der ersten Schubwoche mit 16 bzw. 15 rel.% ihr Maximum. In der zweiten Schubwoche lag ihr Wert um 3 rel.% niedriger als in der ersten Woche, mit leicht steigender Tendenz bei zunehmender Schubdauer.

Das Gesamteiweiß, mit 37 mg% in der ersten Schubwoche noch im Normalbereich, war nach fünf und mehr Schubwochen auf 42 mg% gestiegen. Mit Ausnahme der ersten Woche betrug das Gesamteiweiß bei abnehmender Symptomatik 4 bis 9 mg% weniger als bei noch steigender Symptomatik bei gleicher Schubdauer.

Die Zellzahl sank von 32 Drittel Zellen in den ersten beiden Schubwochen auf 20 Drittel Zellen in den darauffolgen-

Tab. 10: Immunglobulin G, Zellzahl und Gesamteiweißkonzentration während unterschiedlicher Schubphasen

		Schubdauer = 1 Woche				Schubdauer = 2 Wochen				Schubdauer = 3-4 Wochen				Schubdauer = 5 Wochen			
		n				n				n				n			
		22	12	6	4	15	8	2	5	20	7	6	7	22	7	5	10
			zunehmend	gleichbleibend	abnehmend		zunehmend	gleichbleibend	abnehmend		zunehmend	gleichbleibend	abnehmend		zunehmend	gleichbleibend	abnehmend
errechnetes IgG (rel%)	$\bar{X}$	15,9	15,0	15,1	19,8	12,1	10,6	25,9	8,9	12,5	12,8	12,0	12,7	12,9	11,3	12,8	14,0
	(s)	(7,0)	(6,9)	(6,7)	(8,4)	(6,5)	(3,8)	(0)	(3,3)	(7,6)	(9,4)	(7,6)	(6,7)	(5,6)	(6,5)	(5,3)	(5,4)
$\gamma_{Oges.}$ (rel%)	$\bar{X}$	14,9	14,5	13,4	18,7	11,3	10,2	23,7	7,8	11,6	13,1	9,8	11,8	12,3	11,0	11,9	13,3
	(s)	(7,0)	(6,6)	(7,1)	(8,7)	(6,1)	(3,5)	(0,8)	(3,0)	(8,0)	(10,5)	(7,5)	(6,8)	(5,5)	(6.)	(5,4)	(5,6)
IgG (mg%)	$\bar{X}$	8,3	7,2	9,4	10,2	7,1	8,0	11,8	4,5	6,0	5,5	7,2	5,4	7,8	7,9	7,9	7,6
	(s)	(4,0)	(4,5)	(1,6)	(3,9)	(3,8)	(4,1)	(0,8)	(1,0)	(3,0)	(2,7)	(2,0)	(4,0)	(4,2)	(4,2)	(3,6)	(4,9)
Zellzahl/$_3$	$\bar{X}$	32,9	20,1	32,0	72,8	30,7	37,6	31,0	19,6	20,4	12,1	21,7	27,4	19,6	25,3	9,0	21,0
	(s)	(41,0)	(20,6)	(42,4)	(66,6)	(24,9)	(31,1)	(19,8)	(11,7)	(26,3)	(14,2)	(27,1)	(35,1)	(22,9)	(26,2)	(6,5)	(25,7)
Gesamteiweiß (mg%)	$\bar{X}$	37,1	38,3	33,7	38,8	39,8	44,3	34,5	34,8	41,9	43,7	46,5	36	42,1	48,3	41	38,3
	(s)	(12,8)	(16,0)	(7,6)	(9,3)	(15,8)	(20,8)	(3,5)	(5,6)	(14,8)	(15,0)	(18,5)	(11)	(11,3)	(13,9)	(7,8)	(9,7)

$\bar{X}$ = Mittelwert (rel%) des Anteils am Gesamteiweiß, (s) = Standardabweichung, nu = vom Kollektiv n abweichende Anzahl der Patienten, $\gamma_{Oges.}$ = Summe aller oligoklonalen Fraktionen.

den Wochen ab; abgesehen von einer nicht repräsentativen Anzahl von Proben, deren Zellzahl bei absteigender Symptomatik während der ersten Woche bei 70 Drittel Zellen lag, ließ sich keine Korrelation zwischen Schubsymptomatik und Zellzahl herstellen.

Tab. 11: Immunglobulin G, Zellzahl und Gesamteiweißkonzentration während früher und später Schubphasen

		Schub seit 1 - 2 Wochen				Schub seit 3 und mehr Wochen			
		n				n			
		37	20	8	9	42	14	11	17
			Symptomatik				Symptomatik		
		insgesamt	zunehmend	gleich-bleibend	abnehmend	insgesamt	zunehmend	gleich-bleibend	abnehmend
errechnetes IgG (rel%)	$\bar{X}$	14,3	13,2	17,8	13,7	12,7	12,0	12,3	13,5
	(s)	(7,0)	(6,1)	(7,5)	(8,1)	(6,6)	(7,8)	(6,3)	(5,8)
$\gamma_{Oges.}$ (rel%)	$\bar{X}$	13,5	12,8	16,0	12,6	12,0	12,1	10,7	12,7
	(s)	(6,8)	(5,8)	(7,7)	(8,1)	(6,7)	(8,3)	(6,4)	(6,0)
IgG (mg%)	$\bar{X}$	7,8	7,3	10,1	7,0	6,9	6,6	7,5	6,8
	(s)	(3,9)	(4,2)	(1,8)	(3,9)	(3,7)	(3,5)	(2,7)	(4,6)
Zellzahl/$_3$	$\bar{X}$	32,0	27,1	31,8	43,2	20,0	18,7	15,9	23,6
	(s)	(35,0)	(26,1)	(36,6)	(50,2)	(24,3)	(21,3)	(20,7)	(29,0)
Gesamteiweiß (mg%)	$\bar{X}$	38,2	40,7	33,9	36,6	42,0	46,0	44,0	37,4
	(s)	(14,0)	(17,8)	(6,5)	(7,2)	(12,9)	(14,1)	(14,3)	(10,0)

$\bar{X}$ = Mittelwert, (s) = Standardabweichung, n = Anzahl der Patienten, $\gamma_{Oges.}$ = Summe der oligoklonalen Fraktion.

3.2.2. Das Gammaglobulin-Profil bei Patienten mit Multipler Sklerose

3.2.2.1. Korrelation zu den verschiedenen Verlaufsformen

Aus der Tabelle 4 wird ersichtlich, daß 132 der 138 Patienten mit Multipler Sklerose (d.h. 95,7 %) oligoklonale Fraktionen im Liquor aufweisen; von den 6 Patienten ohne oligoklonale Fraktionen haben 5 einen primär schubförmigen Verlauf und 1 Patient einen schubförmig-chronisch progredienten Verlauf (Tab. 13). Die Probanden ohne pathologische γ-Globulin-Fraktionen erweisen sich bei genauer Nachforschung als dieselben, bei denen auch der visuelle Eindruck des Elektrophorese-Musters (Tab. 12) unauffällig ist. Lediglich bei einer Patientin* mit visuell unauffälligem Elektrophorese-Typ erbrachte dann die Analyse doch noch drei oligoklonale Fraktionen.

Tab. 12: Die visuellen Gammaglobulintypen bei allen MS-Patienten, bezogen auf die verschiedenen Verlaufsformen

	Patienten mit primär schubförmigem Verlauf n = 80		Patienten mit schubförmig chronisch progredientem Verlauf n = 25		Patienten mit primär chronischem Verlauf n = 33		alle Patienten mit MS n = 138	
Typ	n	rel%	n	rel%	n	rel%	n	rel%
unauffällig	5	6,3	1	4,0	1*	3,0	7	5,1
minimal verändert	5	6,3	7	28,0	2	6,1	14	10,1
eingipflig	60	75,0	13	52,0	21	63,6	94	68,1
zwei- und mehrgipflig	10	12,5	4	16,0	9	27,3	23	16,7
		100,0		100,0		100,0		100,0

n = Anzahl der Patienten

Der Anteil der oligoklonalen Fraktionen am Gesamteiweiß und der aus den Eiweißkurven errechnete relative IgG-Anteil unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich der Verlaufsform (Tab. 14).

Tab. 13: Die Anzahl der oligoklonalen Fraktionen bei allen MS-Patienten und bezogen auf die verschiedenen Verlaufsformen

	Patienten mit primär schubförmigem Verlauf n = 80		Patienten mit schubförmig chronisch progredientem Verlauf n = 25		Patienten mit primär chronischem Verlauf n = 33		alle Patienten mit MS n = 138	
n γ_O	n	rel%	n	rel%	n	rel%	n	rel%
0	5	6,3	1	4,0	-	-	6	4,3
2	8	10,0	4	16,0	1	3,0	13	9,4
3	12	15,0	7	28,0	13	39,4	32	23,2
4	34	42,5	7	28,0	9	27,3	50	36,2
5	18	22,5	5	20,0	8	24,2	31	22,5
6	3	3,7	1	4,0	2	6,1	6	4,3
		100,0		100,0		100,0		100,0

n = Anzahl der Patienten, n γ_O = Anzahl der oligoklonalen Fraktionen.

Tab. 14: Der Anteil der oligoklonalen Fraktionen am Gesamteiweiß und der aus den Eiweißkurven errechnete Gesamt-IgG-Anteil, bezogen auf die Verlaufsform

	Schubförmiger Verlauf n = 80		Schubförmig chronisch progredienter Verlauf n = 25		Primär chronischer Verlauf n = 33	
	$\bar{X}$	(s)	$\bar{X}$	(s)	$\bar{X}$	(s)
$\gamma_{Oges.}$ (rel%)	12,0	(7,2)	10,8	(7,3)	12,0	(6,0)
IgG (rel%)	13,5	(6,7)	11,9	(6,9)	13,1	(6,4)

n = Anzahl der Patienten, $\bar{X}$ = Mittelwert, (s) = Standardabweichung, $\gamma_{Oges.}$ = Summe aller oligoklonalen Fraktionen

3.2.2.2. Das Gammaglobulin-Profil bei Patienten mit und ohne derzeitigem Schub

Die Liquores, die einer Punktion während eines Schubes entstammen, sind mit zwei Ausnahmen dieselben, die in der Gruppe "schubförmiger Verlauf" zusammengefaßt sind. Die Patienten ohne derzeitigen Schub zeigen sowohl einen schubförmig-chronisch progredienten als auch einen primär chronischen Verlauf.

Zwischen den Liquores mit und ohne akutem Schub (Tab. 15 - 17) ergab sich für die Verteilung der Gammaglobulin-

Typen, die Anzahl der oligoklonalen Fraktionen, den Anteil der oligoklonalen Fraktionen am Gesamteiweiß und den errechneten IgG-Anteil kein hervorragender Unterschied. Lediglich ist die Summe der Immunglobuline im akuten Schub im Mittel geringfügig größer als ohne akuten Schub.

Tab. 15: Die visuellen Gammaglobulintypen bei Patienten mit und ohne derzeitigem Schub

	Patienten mit Schub n = 80		Patienten ohne Schub n = 58		alle Patienten n = 138	
Typ	n	rel%	n	rel%	n	rel%
unauffällig	5	(6,3)	2	(3,4)	7	(5,1)
minimale Veränderungen	6	(7,5)	8	(13,8)	14	(10,1)
eingipflig	59	(73,8)	35	(60,3)	94	(68,1)
zwei- und mehrgipflig	10	(12,5)	13	(22,4)	23	(16,7)
	80		58		138	

n = Anzahl der Patienten

Tab. 16: Die Anzahl der oligoklonalen Fraktionen bei Patienten mit und ohne derzeitigem Schub

n γ_O	Patienten mit Schub n = 80		Patienten ohne Schub n = 58		alle MS-Patienten n = 138	
	n	rel%	n	rel%	n	rel%
0	5	(6,3)	1	(1,7)	6	(4,3)
2	8	(10,0)	5	(8,6)	13	(9,4)
3	12	(15,0)	20	(34,5)	32	(23,2)
4	34	(42,5)	16	(27,6)	50	(36,2)
5	18	(22,5)	13	(22,4)	31	(22,5)
6	3	(3,7)	3	(5,2)	6	(4,3)
	80		58		138	

n = Anzahl der Patienten, n γ_O = Anzahl der oligoklonalen Fraktionen

Tab. 17: Der Anteil der oligoklonalen Fraktionen am Gesamteiweiß und der aus den Eiweißkurven errechnete Gesamt-IgG-Anteil bei Patienten mit und ohne derzeitigem Schub

	Patienten mit Schub n = 80		Patienten ohne Schub n = 58		alle MS-Patienten n = 138	
	$\bar{X}$	(s)	$\bar{X}$	(s)	$\bar{X}$	(s)
$\gamma_{Oges.}$ (rel%)	11,9	(7,2)	11,6	(6,5)	11,8	(6,9)
IgG (rel%)	13,4	(6,8)	12,8	(6,5)	13,1	(6,6)

n = Anzahl der Patienten, $\bar{X}$ = Mittelwert, (s) = Standardabweichung, $\gamma_{Oges.}$ = Summe aller oligoklonalen Fraktionen.

3.2.2.3. Das Gammaglobulin-Profil bezogen auf die klinische Diagnose "Multiple Sklerose"

Tab. 18: Die visuellen Gammaglobulintypen, bezogen auf die klinische Diagnose

	Klinische Diagnose					
	eindeutig n = 63		wahrscheinlich n = 50		fraglich n = 25	
Typ	n	rel%	n	rel%	n	rel%
unauffällig	1	1,6	4	8,0	2	8,0
minimale Veränderungen	3	4,8	4	8,0	7	28,0
eingipflig	51	81,0	29	58,0	14	56,0
zwei- und mehrgipflig	8	12,7	13	26,0	2	8,0
		100,0		100,0		100,0

n = Anzahl der Patienten

Fassen wir die Elektrophoresetypen vom Typ 0 und Typ 1 in Tab. 18 zusammen, so ergeben sich gravierende Unterschiede im Hinblick auf die klinische Diagnose "Multiple Sklerose". Nur 6,4 % der Patienten mit klinisch eindeutigen Zeichen einer MS haben keine oder nur geringe Veränderungen im γ-Globulinbereich, die nicht schon optisch bei Betrachtung des Elektrophoresemusters deutlich werden. Unter den Patienten mit der Diagnose "wahrscheinlich MS" sind es 16 % und bei klinisch fraglicher Diagnose 36 %, die keine oder nur leichte Veränderungen zeigen.

Tab. 19: Die Anzahl der oligoklonalen Fraktionen, bezogen auf die klinische Diagnose

$n_{\%O}$	Klinische Diagnose: eindeutig n = 63		wahrscheinlich n = 50		fraglich n = 25	
	n	rel%	n	rel%	n	rel%
0	1	1,6	4	8,0	1	4,0
2	6	9,5	6	12,0	1	4,0
3	12	19,0	12	24,0	8	32,0
4	23	36,5	16	32,0	11	44,0
5	17	27,0	10	20,0	4	16,0
6	4	6,3	2	4,0	-	-
		100,0		100,0		100,0

n = Anzahl der Patienten, $n_{\%O}$ = Anzahl der oligoklonalen Fraktionen.

Die Verteilung der 6 Patienten ohne oligoklonale Fraktionen in Tab. 19 entspricht derjenigen in Tab. 18 vom unauffälligen Elektrophorese-Typ. Bei einem Patienten mit klinisch fraglicher Diagnose konnten noch mittels Rechneranalyse pathologische Fraktionen nachgewiesen werden. Die Auswertung der 14 Elektrophoresen mit visuell minimalen Veränderungen zeigt jedoch bei allen das Vorhandensein von zwei, drei und mehr oligoklonalen Fraktionen, im Falle der 7 Patienten mit klinisch fraglicher Diagnose ebenso wie bei denen mit klinisch eindeutiger oder wahrscheinlicher Diagnose.

Tab. 20: Der Anteil der oligoklonalen Fraktionen am Gesamteiweiß und der aus den Eiweißkurven errechnete Gesamt-IgG-Anteil, bezogen auf die klinische Diagnose

	Klinische Diagnose					
	eindeutig n = 63		wahrscheinlich n = 50		fraglich n = 25	
	$\bar{X}$	(s)	$\bar{X}$	(s)	$\bar{X}$	(s)
$\gamma_{Oges.}$ (rel%)	13,3	(6,5)	10,5	(6,7)	10,4	(7,8)
IgG (rel%)	14,6	(6,5)	12,0	(6,2)	11,6	(7,4)

n = Anzahl der Patienten, $\bar{X}$ = Mittelwert, (s) = Standardabweichung, $\gamma_{Oges.}$ = Summe aller oligoklonalen Fraktionen.

Sowohl der Anteil der oligoklonalen Fraktionen am Gesamteiweiß als auch der errechnete IgG-Anteil liegen bei der Gruppe mit klinisch eindeutiger Diagnose um 2,8 mg% höher als bei den Patienten mit klinisch wahrscheinlicher oder fraglicher Diagnose (Tab. 20), der Unterschied ist jedoch nicht signifikant.

3.2.2.4. Das Gammaglobulin-Profil bezogen auf die Erkrankungsdauer

Nach Tab. 21 sind die einzelnen visuell erfaßten Gammaglobulin-Typen unabhängig von der Erkrankungsdauer anzutreffen. So tritt ein unauffälliges Elektrophorese-Muster vereinzelt sowohl in den ersten Jahren der Erkrankung wie auch noch nach Jahren auf.

Ebensowenig variiert ein eingipfliger bzw. mehrgipfliger Elektrophorese-Typ mit der Dauer der Erkrankung. Das Auftreten des eingipfligen Typs liegt im Mittel bei 67,7 %, das des zwei- und mehrgipfligen in jeder Gruppe bei rund 17 %.

Auf die Frage nach der individuellen Festlegung auf einen Typ wird im Abschnitt über die Verlaufsbeobachtungen noch eingegangen werden.

Die Anzahl der oligoklonalen Fraktionen scheint ebenso wie der visuelle Gammaglobulin-Typ von der Dauer der Erkrankung unabhängig zu sein (Tab. 22). In der Regel haben die Liquores etwa 4 oligoklonale Fraktionen, lediglich zwischen drei und fünf Jahren Erkrankungsdauer haben 47 % der Patienten 5 und 6 pathologische Fraktionen.

Tab. 21: Die visuellen Gammaglobulintypen in bezug auf die Erkrankungsdauer

Erkrankungsdauer in Jahren		Gammaglobulintyp: unauffällig		minimal verändert		eingipflig		zwei- und mehrgipflig	
		n	rel%	n	rel%	n	rel%	n	rel%
0<1	n=33	2	(6,1)	4	(12,1)	22	(66,7)	5	(15,2)
1<2	n=13	2	(15,4)	1	(7,7)	8	(61,5)	2	(15,4)
2<3	n=20	-		2	(10,0)	15	(75,0)	3	(15,0)
3<5	n=19	-		2	(10,5)	12	(63,2)	5	(26,3)
5<10	n=25	2	(8,0)	2	(8,0)	17	(68,0)	4	(16,0)
>10	n=28	1	(3,6)	3	(10,7)	20	(71,5)	4	(14,3)

n = Anzahl der Patienten

Tab. 22: Die Anzahl der oligoklonalen Fraktionen bezogen auf die Erkrankungsdauer

Erkrankungsdauer in Jahren			Anzahl der oligoklonalen Fraktionen					
			0	2	3	4	5	6
0<1	n=33	n	2	3	5	17	5	1
		rel%	(6,1)	(9,1)	(15,2)	(51,5)	(15,2)	(3,0)
1<2	n=13	n	1	-	4	5	3	-
		rel%	(7,7)		(30,8)	(38,5)	(23,1)	
2<3	n=20	n	-	2	4	8	5	1
		rel%		(10,0)	(20,0)	(40,0)	(25,0)	(5,0)
3<5	n=19	n	-	2	4	4	8	1
		rel%		(10,5)	(21,1)	(21,1)	(42,1)	(5,3)
5<10	n=25	n	2	3	3	10	6	1
		rel%	(8,0)	(12,0)	(12,0)	(40,0)	(24,0)	(4,0)
>10	n=28	n	1	3	12	6	4	2
		rel%	(3,6)	(10,7)	(42,9)	(21,4)	(14,3)	(7,1)

n = Anzahl der Patienten

Bei den Immunglobulinen (Tab. 23) ist ein leichter Anstieg ebenfalls nach drei bis fünf Jahren der Erkrankung zu beobachten, ihr Gipfel liegt dann in der Gruppe der mehr als 10 Jahre Erkrankten. Der Anteil der oligoklonalen Fraktionen am Gesamteiweiß wie auch der errechnete IgG-Anteil liegen nach 10 und mehr Jahren der Erkrankung höher als während der ersten drei Jahre.

Tab. 23: Der Anteil der oligoklonalen Fraktionen am Gesamteiweiß und der aus den Eiweißkurven errechnete Gesamt-IgG-Anteil, bezogen auf die Erkrankungsdauer

Erkrankungsdauer in Jahren	$\gamma_{Oges.}$ (rel%) $\bar{X}$	(s)	IgG (rel%) $\bar{X}$	(s)
0 < 1 (n=33)	11,2	(7,2)	12,8	(6,8)
1 < 2 (n=13)	11,1	(6,8)	12,8	(6,3)
2 < 3 (n=20)	11,5	(5,0)	12,5	(5,2)
3 < 5 (n=19)	12,7	(6,8)	13,5	(6,9)
5 < 10 (n=25)	11,0	(6,7)	12,4	(6,3)
>10 (n=28)	13,1	(8,2)	14,4	(7,9)

n = Anzahl der Patienten, $\gamma_{Oges.}$ = Summe aller oligoklonalen Fraktionen, $\bar{X}$ = Mittelwert, (s) = Standardabweichung.

3.2.2.5. Das Gammaglobulinprofil in bezug auf den Schweregrad der Erkrankung

Aus den Tabellen 24 bis 26 wird deutlich, daß sich die wenigen Liquores ohne oligoklonale Fraktionen und mit unauffälligem Elektrophoresemuster ohne Gewichtung auf die Schweregrade eins bis fünf verteilen. Lediglich ab dem Schweregrad sechs zeigen alle Liquores das visuelle Bild zumindest minimal wenn nicht deutlich veränderter Elektrophoresekurven, es sind dann in jedem Fall oligoklonale Fraktionen nachweisbar. Auffallend ist, daß lediglich 6 % (4/69) der Patienten mit einer leichten Leistungsminderung, d.h. mit Schweregrad eins und zwei, einen zwei- und mehrgipfligen Kurvenverlauf im Gammaglobulinbereich aufweisen. Demgegenüber findet sich dieser Kurvenverlauf bei 28 %

(19/69) der Patienten mit mittelschwerer bis schwerster Behinderung. Der Anteil der oligoklonalen Fraktionen und der des IgG am Gesamteiweiß nimmt vom Schweregrad eins bis fünf erst geringfügig ab, steigt jedoch bei einer schweren Leistungsminderung wieder auf Werte über den Schweregrad eins an.

Tab. 24: Die visuellen Gammaglobulintypen in bezug auf den Schweregrad der Erkrankung

Schweregrad		Gammaglobulintypen: unauffällig		minimal verändert		eingipflig		zwei- und mehrgipflig	
		n	rel%	n	rel%	n	rel%	n	rel%
1	n=21	1	(4,8)	2	(9,5)	17	(81,0)	1	(4,8)
2	n=48	3	(6,3)	3	(6,3)	39	(81,3)	3	(6,3)
3	n=26	2	(7,7)	4	(15,4)	11	(42,3)	9	(34,6)
4-5	n=19	1	(5,3)	2	(10,5)	13	(68,4)	3	(15,8)
6-9	n=24	-	-	3	(12,5)	14	(58,3)	7	(29,2)

n = Anzahl der Patienten

Tab. 25: Die Anzahl der oligoklonalen Fraktionen in bezug auf den Schweregrad der Erkrankung

Schweregrad		Anzahl der oligoklonalen Fraktionen											
		0		2		3		4		5		6	
		n	rel%	n	rel%	n	rel%	n	rel%	n	rel%	n	rel%
1	n=21	1	(4,8)	-		4	(19,0)	11	(52,4)	5	(23,8)	-	
2	n=48	2	(4,2)	8	(16,7)	7	(14,6)	17	(35,4)	11	(22,9)	3	(6,3)
3	n=26	2	(7,7)	2	(7,7)	8	(30,8)	9	(34,6)	5	(19,2)	-	
4-5	n=19	1	(5,3)	2	(10,5)	7	(36,8)	6	(31,6)	2	(10,5)	1	(5,3)
6-9	n=24	-		1	(4,2)	6	(25,0)	7	(29,2)	8	(33,3)	2	(8,3)

n = Anzahl der Patienten

Tab. 26: Der Anteil der oligoklonalen Fraktionen am Gesamteiweiß und das aus den Eiweißkurven errechnete IgG in bezug auf den Schweregrad der Erkrankung

Schweregrad		$\gamma_{O ges.}$ $\bar{X}$	(rel%) (s)	IgG (rel%) $\bar{X}$	(s)
1	n=21	12,0	(7,1)	13,4	(6,7)
2	n=48	11,7	(6,8)	13,1	(6,6)
3	n=26	10,8	(6,3)	12,5	(5,8)
4-5	n=19	11,2	(6,3)	12,3	(6,0)
6-9	n=24	13,4	(8,2)	14,2	(8,2)

n = Anzahl der Patienten, $\gamma_{O ges.}$ = Summe aller oligoklonalen Fraktionen, $\bar{X}$ = Mittelwert, (s) = Standardabweichung.

Unter der Fragestellung, ob von den 138 untersuchten Patienten diejenigen 6 Patienten ohne oligoklonale Fraktionen im Liquor möglicherweise eine bessere Prognose haben als diejenigen mit oligoklonalen Fraktionen, wurde trotz der nicht repräsentativen Anzahl von Proben ohne pathologische Gammaglobulinfraktionen ein Vergleich bei diesen zwischen Erkrankungsdauer und Schweregrad angestellt. Danach hatten die 6 Patienten ohne oligoklonale Fraktionen nach einer mittleren Erkrankungsdauer von 4 Jahren und 7 Monaten eine Behinderung vom Schweregrad 2 bis 3 (2,5); die 132 Patienten mit oligoklonalen Fraktionen hatten nach einer mittleren Verlaufsdauer von 5 Jahren und 8 Monaten einen Schweregrad von 3 bis 4 erreicht. Unter der hypothetischen Annahme einer vorwiegend gleichförmig progredienten Verschlechterung der Symptomatik bei zunehmender Verlaufsdauer hätte das Kollektiv mit oligoklonalen Fraktionen bei einer Verlaufsdauer von 4 Jahren und 7 Monaten wie die Gruppe ohne oligoklonale Fraktionen einen Schweregrad von 2,7 erreicht. Eine prognostische Differenz zwischen beiden Kollektiven ist nicht erkennbar. Unter der Annahme, daß eine wenig ausgeprägte Immunreaktion für einen relativ gutartigen Verlauf der MS sprechen könnte, wurden die einzelnen aus der Elektrophoreseanalyse errechneten Immunglobulin G-Anteile am Gesamteiweiß drei quantitativ unterschiedlichen Kategorien zugeordnet und mit den individuell zugehörigen Schweregraden und der jeweiligen Erkrankungsdauer verglichen (Tab. 27). Es konnten keine Unterschiede hinsichtlich Schweregrad und Erkrankungsdauer zwischen Liquores mit einem hohen und einem eher niedrigen Immunglobulin G-Anteil am Gesamteiweiß beobachtet werden.

Tab. 27: Schweregrad und Erkrankungsdauer in bezug auf den aus den Eiweißkurven errechneten Gesamt-IgG-Anteil

	IgG (rel%) ≤ 10,0 n = 57		IgG (rel%) >10,0 bis ≤ 20,0 n = 60		IgG (rel%) >20,0 n = 21	
	$\bar{X}$	(s)	$\bar{X}$	(s)	$\bar{X}$	(s)
Schweregrad	3,5	(2,2)	3,1	(2,1)	3,6	(2,6)
Erkrankungs-dauer	5,7	(7,1)	5,1	(6,9)	7,0	(8,4)

n = Anzahl der Patienten, $\bar{X}$ = Mittelwert, (s) = Standard-abweichung.

3.2.2.6. Das Gammaglobulin-Profil in bezug auf das Geschlecht

Die Verteilung der einzelnen visuell erfaßten Gammaglobulintypen bei Frauen und Männern ist annähernd gleich (Tab. 28). Entsprechend dem Gesamtkollektiv haben jeweils etwa 60 % drei und vier oligoklonale Fraktionen im Liquor.

Tab. 28: Die visuellen Gammaglobulintypen bei Frauen und Männern mit Multipler Sklerose

	Frauen n = 104		Männer n = 34		insgesamt n = 138	
Typ	n	rel%	n	rel%	n	rel%
unauffällig	6	(5,8)	1	(2,9)	7	(5,1)
minimale Veränderungen	10	(9,6)	4	(11,8)	14	(10,1)
eingipflig	72	(69,3)	22	(64,7)	94	(68,1)
zwei- und mehrgipflig	16	(15,4)	7	(20,6)	23	(16,7)

n = Anzahl der Patienten

Hinsichtlich des Anteils der oligoklonalen Fraktionen am Gesamteiweiß und des errechneten Gesamt-IgG bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern (Tab. 29 und 30).

Tab. 29: Die Anzahl der oligoklonalen Fraktionen bei Frauen und Männern mit Multipler Sklerose

n γ_O	Frauen n = 104		Männer n = 34		insgesamt n = 138	
	n	rel%	n	rel%	n	rel%
0	5	(4,8)	1	(2,9)	6	(4,3)
2	8	(7,7)	5	(14,7)	13	(9,4)
3	27	(26,0)	5	(14,7)	32	(23,2)
4	35	(33,7)	15	(44,1)	50	(36,2)
5	23	(22,1)	8	(23,5)	31	(22,5)
6	6	(5,8)	-	-	6	(4,3)

n = Anzahl der Patienten, n γ_O = Anzahl der oligoklonalen Fraktionen.

Tab. 30: Der Anteil der oligoklonalen Fraktionen am Gesamteiweiß und das aus den Eiweißkurven errechnete IgG bezogen auf das Geschlecht

	Frauen n = 104		Männer n = 34		insgesamt n = 138	
	$\bar{X}$	(s)	$\bar{X}$	(s)	$\bar{X}$	(s)
$\gamma_{Oges.}$ (rel%)	12,5	(7,0)	9,7	(6,3)	11,8	(6,9)
IgG (rel%)	13,7	(6,5)	11,3	(6,7)	13,1	(6,6)

n = Anzahl der Patienten, $\gamma_{Oges.}$ = Summe aller oligoklonalen Fraktionen, $\bar{X}$ = Mittelwert, (s) = Standardabweichung.

3.2.2.7. Das Gammaglobulin-Profil bei Patienten mit ausschließlich spinalen bzw. ausschließlich Hirnnerven- incl. retrobulbären Symptomen

Bei den 43 Patienten mit rein spinaler Symptomatik entspricht die Verteilung der visuell erfaßten Gammaglobulintypen und die der Anzahl der oligoklonalen Fraktionen der des Gesamtkollektivs (Tab. 31 und 32).

Die acht Patienten mit reinen Hirnnerven-Symptomen zeigen ausschließlich ein eingipfliges Elektrophorese-Muster im Gammeglobulinbereich und haben bei der Analyse drei und mehr pathologische γ-Globulin-Fraktionen.

Tab. 31: Die visuellen Gammaglobulintypen bei Patienten mit ausschließlich spinalen bzw. Hirnnervensymptomen

Typ	spinale Symptome n = 43		Hirnnerven-Symptome n = 8		alle Patienten n = 138	
	n	rel%	n	rel%	n	rel%
unauffällig	2	(4,7)	-		7	(5,1)
minimale Veränderungen	7	(16,3)	-		14	(10,1)
eingipflig	27	(62,8)	8	(100,0)	94	(68,1)
zwei- und mehrgipflig	7	(16,3)	-		23	(16,7)

n = Anzahl der Patienten

Bei dem Anteil der oligoklonalen Fraktionen am Gesamteiweiß und dem des errechneten Gesamt-IgGs besteht für beide Gruppen kein signifikanter Unterschied zum Gesamtkollektiv (Tab. 33).

Tab. 32: Die Anzahl der oligoklonalen Fraktionen bei Patienten mit ausschließlich spinalen bzw. Hirnnerven-Symptomen

$n_{\gamma O}$	spinale Symptome n = 43		Hirnnerven-Symptome n = 8		alle Patienten n = 138	
	n	rel%	n	rel%	n	rel%
0	1	(2,3)	-		6	(4,3)
2	6	(14,0)	-		13	(9,4)
3	11	(25,6)	4	(50,0)	32	(23,2)
4	15	(34,9)	3	(37,5)	50	(36,2)
5	10	(23,3)	1	(12,5)	31	(22,5)
6	-		-		6	(4,3)

n = Anzahl der Patienten, $n_{\gamma O}$ = Anzahl der oligoklonalen Fraktionen.

Tab. 33: Der Anteil der oligoklonalen Fraktionen am Gesamteiweiß und das aus den Eiweißkurven errechnete IgG bei Patienten mit ausschließlich spinalen bzw. Hirnnerven-Symptomen

	spinale Symptome n = 43		Hirnnerven-Symptome n = 8		alle Patienten n = 138	
	$\bar{X}$	(s)	$\bar{X}$	(s)	$\bar{X}$	(s)
$\gamma_{Oges.}$ (rel%)	12,1	(7,4)	12,2	(6,7)	11,8	(6,9)
IgG (rel%)	13,3	(7,0)	13,8	(7,2)	13,1	(6,6)

n = Anzahl der Patienten, $\gamma_{Oges.}$ = Summe aller oligoklonalen Fraktionen, $\bar{X}$ = Mittelwert, (s) = Standardabweichung.

3.3. Verlaufsbeobachtung bei Patienten mit mehreren Liquorproben

Bei 26 der 138 untersuchten Patienten hatten wir die Gelegenheit, mehr als eine Liquorprobe auszuwerten. Die detaillierten Ergebnisse sind in Tab. 34 im Anhang einzusehen. Die Abstände der einzelnen Lumbalpunktionen (LP) waren jedoch sehr unterschiedlich, z.T. wurden Liquorproben während desselben Schubs entnommen, diese wurden besonders gekennzeichnet.

Das Elektrophoresemuster und die Anzahl der oligoklonalen Fraktionen zeigten folgendes Verhalten:

Zeigte der Liquor eines Patienten erst einmal ein in irgendeiner Weise auffälliges Elektrophorese-Muster im Gammaglobulin-Bereich, so konnte in keinem Fall beobachtet werden, daß sich pathologische Veränderungen wieder zu einem "Normalbefund" wandelten. Das Elektrophorese-Muster blieb weitgehend unbeeinflußt von Veränderungen im Erkrankungsverlauf, im Grad der Behinderung, der Erkrankungsdauer und der Symptomatik.

Bei zwei Patienten reduzierte sich visuell das Elektrophoresebild vom eindeutig pathologischen zum minimal veränderten Elektrophorese-Muster. Bei beiden Patientinnen ergab die Analyse jedoch weiterhin drei bzw. vier oligoklonale Fraktionen, sodaß das optisch nur noch gering veränderte Bild im Gammaglobulin-Bereich zumindest im einen Fall auf das äußerst niedrige Immunglobulin G zurückgeführt werden kann.

Bei drei Patienten mit primär schubförmigem Verlauf, die bei der ersten und/oder zweiten LP noch einen unauffälligen Befund sowohl visuell als auch bei der Rechner-Analyse zeigten, änderte sich das Elektrophorese-Muster innerhalb

von einem Monat bis zu einem Jahr zu einem Muster mit oligoklonalen Fraktionen. Bei zwei dieser Patienten konnten wir den Umschlag von einem unauffälligen zu einem Liquor mit oligoklonalen Fraktionen während eines Schubes feststellen. Im einen Fall änderte sich der Befund zwischen der 4. und 8. Woche des zweiten Schubes nach achtmonatiger Erkrankungsdauer bei noch zunehmender Symptomatik, im anderen Fall zwischen der 2. und 6. Woche des ersten Schubes, wobei sich das Beschwerdebild schon deutlich besserte. Das Gesamteiweiß und Immunglobulin G waren bei beiden Patienten unauffällig, allein die Zellzahl war bei dem letzteren mit 28 Drittel Zellen bei der Wiederholungs-LP erhöht.

Eine Patientin mit chronisch progredientem Verlauf, die im ersten Krankheitsjahr eine optisch unauffällige Elektrophorese-Kurve und bei der Analyse 3 oligoklonale Fraktionen zeigte, wies nach dem zweiten Jahr eine mehrgipflige Kurve auf; die Auswertung ergab vier oligoklonale Fraktionen.

Das grob schematisierte Muster vom eingipfligen bzw. zwei- und mehrgipfligen Elektrophorese-Typ änderte sich bei ein- und demselben Patienten im Lauf der Zeit nicht grundlegend; ein bestimmtes Muster wurde beibehalten, wenn sich auch die quantitative Ausdehnung, d.h. die Steilheit der einzelnen Peaks, verändern konnte. In der Regel blieb auch die Anzahl der oligoklonalen Fraktionen bei den einzelnen Liquores desselben Patienten mit $\pm$ einer Fraktion die gleiche.

Bei zwei Patienten stellte sich während der Auswertung der klinischen Daten heraus, daß sie zeitweise mit Immunsuppressiva behandelt worden waren. Es fiel auf, daß im einen Fall das Gesamteiweiß leicht erhöht war und das Elektrophorese-Muster nur minimale Veränderungen zeigte.

Eine Beeinflussung der pathologischen Gammaglobulin-Fraktionen konnte nicht festgestellt werden.

4. Diskussion

4.1. Klinische Aspekte der untersuchten Patienten mit Multipler Sklerose

Geschlecht und klinisches Bild der in dieser Studie erfaßten Patienten mit MS entsprechen weitgehend den Ergebnissen epidemiologischer Untersuchungen: Weit mehr Frauen als Männer erkranken an MS. Der weibliche Anteil von 75 % übersteigt in diesem Fall noch das üblicherweise angegebene Verhältnis von 2 : 1 bzw. 1,5 : 1 (FIRNHABER 1974, BEHAN und CURRIE 1978). Das durchschnittliche Erkrankungsalter lag allerdings mit 34 Jahren um 4 Jahre höher als das der anderen Untersuchungen, wobei FIRNHABER beobachtete, daß Frauen in der Regel sogar etwa 5 Jahre früher als Männer erkrankten (FIRNHABER 1974, STENDAHL-BRODIN und LINK 1980). Wir dürfen annehmen, daß der Erkrankungsbeginn bei einem Teil unserer Patienten in Wirklichkeit weitaus früher zu suchen ist, da Initialsymptome erfahrungsgemäß oft unbemerkt bleiben und die anamnestischen Daten z.T. erst nach Jahren der Erkrankung erhoben wurden.

Repräsentativ für das Krankheitsbild scheint auch die Beobachtung dieser Studie zu sein, daß die MS bei der überwiegenden Zahl der erkrankten Personen einen primär schubförmigen Verlauf zeigt, während bei den wenigsten Patienten der Verlauf primär chronisch ist (McDONALD 1982); die Zahl derjenigen mit schubförmig chronisch progredientem Verlauf steigt erfahrungsgemäß mit der Dauer der Erkrankung an.

Charakteristischerweise wurden alle Strukturen des ZNS von

MS-Herden betroffen; geradezu pathognomonisch scheinen nach dieser Untersuchung spinale Symptome für einen chronisch progredienten Verlauf zu sein, während Hirnnervensymptome, speziell die Retrobulbärneuritis, für einen primär schubförmigen Verlauf typisch sind.

4.2. Visuelle und Rechner-gestützte Auswertung des Elektrophoresebildes der Liquor-Gammaglobuline bei der Multiplen Sklerose

Untersucht wurde der Liquor von 138 Patienten mit - vom klinischen Aspekt her - fraglicher bis eindeutiger Multipler Sklerose.

Die Liquorparameter - Zellzahl, Gesamteiweiß und Immunglobulin G - zeigten folgendes Verhalten: Die Zellzahl war im Durchschnitt auf 18 Drittel Zellen erhöht, das Gesamteiweiß lag mit 42 mg% im oberen Grenzbereich. Das immunologisch bestimmte IgG war auf 7,3 mg% erhöht. Diese Ergebnisse stimmen mit den hinlänglich bekannten Liquorbefunden bei MS-Patienten überein (LINK und MÜLLER 1971, JOHNSON 1980).

Bei 132 der 138 Patienten, d.h. bei 96 %, erbrachte die quantitative Auswertung der Phoretogramme mittels eines Analog-Computers oligoklonale Veränderungen der Gammaglobulin-Profile. Das aus den einzelnen Gammaglobulinfraktionen errechnete IgG (rel%) war mit einem Mittelwert von 13,1 rel% erheblich erhöht, verglichen mit dem Mittelwert unseres Kontrollkollektivs von 4,7 rel%.

Auf sehr vereinfachte Art und Weise wurden die Ergebnisse der Agarose-Gel-Elektrophorese aufgrund ihres Kurvenverlaufs im Gammaglobulin-Bereich mittels visueller Auswertung in unauffällige, u.U. leicht veränderte und sicher

oligoklonal veränderte Kurven eingeteilt. Dieses Vorgehen läßt jedoch nur sehr deutliche qualitative Veränderungen erkennen und keine Aussagen über die Anzahl und quantitativen Ausmaße einzelner pathologischer Fraktionen zu.

MATTSON et al. (1981) haben auf sehr viel difficilere Weise eine Analyse der Elektrophoresemuster bei MS-Patienten versucht. Die Anwendung der von ihnen beschriebenen densiometrischen Prüfung des IgG-Bereichs und die Bestimmung der "mean peak-to-background ratios" war in unserem Fall nicht zu übernehmen, da die Methode bei der isoelektrischen Fokussierung (IEF) entwickelt wurde. Und obwohl bei der IEF im Vergleich zur Agarose-Gel-Elektrophorese (AGE) eine weit größere Trennung der einzelnen Fraktionen erreicht wird, war bei der MS dennoch keine so scharfe Trennung der einzelnen γ-Subfraktionen möglich wie z.B. bei der SSPE, bedingt durch einen bei der MS auffallenden polyklonalen Hintergrund. Die Anzahl der oligoklonalen Fraktionen war nach MATTSON's Untersuchung der einzelnen Liquores sowohl bei der IEF als auch bei der AGE gleich.

Die in dieser Arbeit versuchte Typisierung der γ-Globulinmuster ergab:

Es besteht eine gute Korrelation zwischen der visuellen Auswertung des Elektrophorese-Musters und dem Nachweis oligoklonaler Fraktionen mittels Analogrechner; bei sieben Patienten mit visuell unauffälligem Elektrophorese-Muster ergab mit einer Ausnahme auch die quantitative Analyse keine pathologischen Fraktionen. Bei den Elektrophoresen mit sog. "minimal changes" im Gammaglobulinbereich erbrachte die genaue Auswertung zwar ausnahmslos pathologische Veränderungen, die visuelle Einschätzung der Elektrophoresen als "normal" bzw. leicht verändert hängt jedoch sehr von der individuellen kritischen Einschätzung des Gutachters ab und ist oft schwierig. Bei allen Kurven mit ausgeprägten sichtbaren Veränderungen im Gammaglobulinbereich im Sinne von zwei- oder mehrgipfligen Peaks bestätigte die quantitative Auswertung die Existenz oligoklonaler Fraktionen.

Für die Auswertung der Phoretogramme bedeutet dies: die relativ grob schematische visuelle Auswertung aufgrund des Musters im γ-Globulinbereich ist dann ausreichend, wenn das Elektrophoresebild ausgeprägte und relativ eindeutige Veränderungen im Sinne von steilen schmalbasigen Peaks zeigt. In den Fällen, in denen das Elektrophoresemuster nicht oder nur minimal verändert erscheint - in diesem Kollektiv in 15,2 % der Fälle -, ist die relativ aufwendigere Methode der quantitativen Auswertung sinnvoll und weitaus aussagekräftiger als der bloße visuelle Eindruck des Phoretogramms.

Die Ursache dafür, daß einmalig trotz unauffälligen Elektrophoresemuster und in den anderen Fällen mit "minimal changes" im Kurvenverlauf der γ-Globuline noch oligoklonale Fraktionen nachweisbar gewesen waren, ist vermutlich darin zu suchen, daß in allen diesen Fällen das Immunglobulin G nicht oder nur leicht erhöht war (zwischen 2,1 und 5,8 mg%, im Durchschnitt bei 3,5 mg% liegend), gleichzeitig bewegte sich die Zellzahl mit 1 bis 9 Drittel Zellen im Normbereich. Es ist also naheliegend, daß bei normalwertigem IgG die Ausprägung pathologischer Elektrophoresemuster weniger zum Tragen kommen kann. Ähnliche Beobachtungen machten schon LINK und MÜLLER (1971) bei der qualitativen Untersuchung der Liquores von 64 Patienten mit MS mittels Agar-Elektrophorese: im Falle einer IgG-Erhöhung fanden sie in 100 % abnorme Fraktionen, ohne IgG-Erhöhung nur noch in 77 %.

4.3. Beziehung zwischen Liquorbefund und klinischen Aspekten des Krankheitsbildes der Multiplen Sklerose

4.3.1. Liquorparameter außer den Gammaglobulinen

Beim Vergleich der Zellzahl, des Gesamteiweißes, des Immun-

globulins G und der einzelnen Proteinfraktionen (ohne Gammaglobuline) wurden hinsichtlich des Geschlechts der Patienten, der Verlaufsform, der klinischen Diagnose und der Symptomgruppen nur vereinzelt voneinander abweichende Ergebnisse festgestellt (vgl. 3.2.1.2.):

1. Gesamteiweiß und Albumin zeigten signifikant höhere Werte bei Männern gegenüber Frauen. Die gleiche Feststellung machten SCHULLER et al. (1973) und führten sie auf biologische Unterschiede zwischen den Geschlechtern zurück. Auch in ihrer Untersuchung gab es keinen geschlechtsspezifischen Unterschied hinsichtlich der Gammaglobuline und der Lymphozytenzahl.

2. Bezüglich der beiden Verlaufsformen "primär schubförmig" und "primär chronisch" ergaben sich signifikante Unterschiede bei den Fraktionen α_2 und β_1. Beide Fraktionen gehören zwar zu jenen, die bei einer Blut/Liquor-Schrankenstörung erhöht bzw. erniedrigt sein können, da aber meist eine ganze Reihe von Fraktionen, meistens auch die Albuminfraktionen, in Folge einer Schrankenstörung verändert sind, sind die o.g. Veränderungen als minimal anzusehen. Aus dem gleichen Grund sind den signifikanten Unterschieden bei den Fraktionen Präalbumin$_1$ und Tau bzw. nur der Fraktion Tau zwischen den klinischen Diagnosen "eindeutig" und "fraglich" bzw. "eindeutig" und "wahrscheinlich" nur geringe Bedeutung im Hinblick auf eine Schrankenstörung beizumessen.

Zusammenfassend kann man also sagen, daß - mit Ausnahme kleinerer geschlechtsspezifischer Unterschiede - keine nennenswerten Differenzen hinsichtlich der Zellzahl, des Gesamteiweiß, des IgG und der einzelnen Proteinfraktionen zwischen den einzelnen klinischen Diagnosen, den Verlaufsformen und einzelnen Symptomgruppen bestanden.

4.3.2. Veränderungen im Gammaglobulinbereich in Beziehung zum Krankheitsbild der Multiplen Sklerose

Im folgenden sollen die qualitative Auswertung der Elektrophoresekurven mittels visueller Zuordnung zu verschiedenen Grundtypen und die quantitative Analyse mittels Analogcomputer in Beziehung zum klinischen Bild der Patienten besprochen werden. Bei der qualitativen Auswertung werden gegebenenfalls die Elektrophoresetypen "unauffällig" und "minimal verändert" - als nicht eindeutig oligoklonal verändert - und die Typen "ein- und mehrgipflig" zur Vereinfachung zusammengefaßt. Wir sprechen dann von nicht bzw. fraglich verändert und deutlich oligoklonal verändert.

In bezug zur klinischen Diagnose (eindeutig/wahrscheinlich/fraglich) weichen die Ergebnisse der qualitativen und quantitativen Analyse am stärksten voneinander ab:

Bei der allein visuellen Zuordnung der Phoretogramme zu den o.g. Elektrophoresetypen zeigten 94 % (59/63) der Patienten mit klinisch eindeutiger Diagnose deutlich oligoklonale Veränderungen des Musters im γ-Globulinbereich, im Falle einer klinisch wahrscheinlichen MS noch 84 % (42/50) und im Falle einer klinisch fraglichen MS nur 64 % (16/25).

In gewisser Diskrepanz steht dazu der Nachweis von oligoklonalen Fraktionen bei der quantitativen Auswertung:

Bei den Patienten mit klinisch eindeutiger MS konnten bei 98 % (62/63) oligoklonale Fraktionen im Liquor nachgewiesen werden. Bei den Patienten, bei denen die MS als klinische Diagnose wahrscheinlich war, gelang der Nachweis bei 92 % (46/50) und bei klinisch fraglicher MS bei 96 % (24/25).

Bei der quantitativen Auswertung ist demnach der Prozentsatz der oligoklonal veränderten Liquores im Falle einer

klinisch fraglichen MS fast ebenso groß wie im Falle einer schon klinisch eindeutig diagnostizierten MS - im Gegensatz zur visuellen Auswertung, bei der die Differenz zwischen klinisch eindeutiger und fraglicher MS im Hinblick auf deutlich oligoklonal veränderte Phoretogramme bei 30 % lag!

Vergegenwärtigen wir uns die unter 2.1.2. genannten Kriterien zur klinischen Einteilung der Patienten nach Verlauf, Symptomatik und Liquorparametern (abgesehen vom Nachweis oligoklonaler Fraktionen), so wird deutlich, daß gerade die Liquores der Patienten in der Gruppe mit fraglicher MS - wie u.U. auch der Patienten, bei denen eine MS wahrscheinlich ist - dadurch gekennzeichnet sind, daß eine Pleozytose, eine Erhöhung des Gesamtproteins, eine Linksverschiebung der Kolloidkurve und eine IgG-Erhöhung des Liquors noch fehlen, also gerade diejenigen Faktoren, die mit einer starken Ausprägung des oligoklonalen Musters im γ-Globulinbereich vergesellschaftet sind. Dieser Umstand macht deutlich, warum in diesen Fällen die visuelle Analyse diskrete Veränderungen im γ-Globulinbereich kaum zu erfassen in der Lage sein kann (vergleiche auch 4.2.).

Bei der hier beobachteten Diskrepanz zwischen qualitativer und quantitativer Auswertung hinsichtlich der Erfassung oligoklonaler Fraktionen wird verständlich, weshalb verschiedene Autoren bei der bislang rein qualitativen Analyse der Agar-/Agarose-Gel-Elektrophoresen z.T. starke Abweichungen hinsichtlich der klinischen Diagnose feststellten:

JOHNSON resümierte 1980, daß bei klinisch eindeutiger MS in 85 bis 95 % der Fälle oligoklonale Fraktionen nachgewiesen werden können. BLOOMER und BRAY konnten 1981 bei klinisch eindeutiger und klinisch wahrscheinlicher MS bei insgesamt 94 % der Patienten oligoklonale Fraktionen nach-

weisen, bei fraglicher MS jedoch nur bei 10 %. MILLER et al. stellten 1983 bei einem kleinen Kollektiv von insgesamt 44 Patienten bei 100 % der Patienten mit eindeutiger MS oligoklonale Fraktionen fest, jedoch nur bei 82 % (27/33) der Patienten mit fraglicher MS.

Hinsichtlich der verschiedenen Verlaufsformen der Multiplen Sklerose erbrachte die qualitative und quantitative Auswertung folgende Ergebnisse:

6 % (5/80) der Patienten mit primär schubförmigem Verlauf und 4 % (1/25) derjenigen mit schubförmig-chronisch-progredientem Verlauf hatten sowohl in der visuellen Auswertung als auch in der quantitativen Analyse keine oligoklonalen Fraktionen im Liquor, der Liquor einer Patientin mit primär chronischem Verlauf war falsch negativ bei der qualitativen Auswertung beurteilt worden. Berücksichtigen wir jedoch auch die vom visuellen Aspekt her nur minimal veränderten Elektrophoresekurven - die durchweg pathologische Fraktionen bei der quantitativen Auswertung enthielten -, so ist hier die "Grauzone" bei den Patienten mit schubförmig-chronisch-progredientem Verlauf mit 28 % (7/25) besonders hoch.

Hinsichtlich der Erkrankungsdauer sind die Elektrophorese-Muster wie auch das Auftreten oligoklonaler Fraktionen in ähnlicher Weise zu Beginn wie im weiteren Verlauf der Erkrankung verteilt.

Die Differenzierung der Liquores nach unterschiedlichen klinischen Schweregraden ergab, daß sowohl bei der visuellen als auch bei der quantitativen Auswertung völlig unauffällige Liquoreiweißkurven nur zwischen dem Schweregrad eins und fünf vorkamen. Jenseits des Schweregrades fünf, also bei schwerer Leistungsminderung, waren alle Liquores schon vom visuellen Bild her zumindest minimal verändert,

alle wiesen bei der quantitativen Auswertung oligoklonale Fraktionen auf. Bemerkenswert ist der Unterschied zwischen Patienten mit geringfügiger und denen mit schwerer Behinderung hinsichtlich der Dominanz eines bestimmten pathologisch veränderten visuellen Gammaglobulintyps: im ersten Fall zeigten 81 % (56/69) der Patienten einen eingipfligen Typ und nur 6 % (4/69) einen zwei- und mehrgipfligen Typ. Im zweiten Fall, also bei schwerer Leistungsminderung, erschien der zwei- und mehrgipflige Typ bei 28 % (19/69) der Elektrophoresekurven. Bei der Interpretation dieser Beobachtung ist einerseits zu bedenken, daß die diskontinuierliche Zonierung im γ-Globulinbereich mit hoher Wahrscheinlichkeit durch eine selektive Proliferation Antigen stimulierter Klone zustande kommt (SIEMES et al. 1980). Andererseits zeigte sich bei der quantitativen Analyse die Anzahl der oligoklonalen Fraktionen mit zunehmendem Schweregrad nicht erhöht. Mutmaßlich ist also nicht eine größere Anzahl stimulierender Antigene, sondern eine unterschiedliche elektrophoretische Beweglichkeit der einzelnen Immunglobulinbanden für die zwei und mehr fingerförmig herausragenden oligoklonalen Fraktionen verantwortlich.

Geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich des Auftretens bestimmter Elektrophoresemuster bzw. der Anzahl der nachweisbaren oligoklonalen Fraktionen wurden nicht festgestellt.

Von den 55 Patienten, deren klinische Symptomatik nur einer Lokalisation im ZNS zuzuordnen war, hatten 43 Patienten rein spinale Symptome - bei einem ausnahmslos primär chronischen Verlauf - und acht Patienten eine reine Hirnnerven-Symptomatik (einschließlich Patienten mit einer Neuritis nervi optici). Bei der Gruppe der Patienten mit ausschließlich spinaler Symptomatik entsprechen die visuelle und quantitative Auswertung der des Gesamtkollektivs.

Bemerkenswerterweise haben alle Patienten mit ausschließlicher Beteiligung der Hirnnerven visuell nur ein eingipfliges Elektrophorese-Muster, allerdings jeweils drei und mehr oligoklonale Fraktionen in der quantitativen Analyse. In Ermangelung einer erwiesenen Pathogenese der Multiplen Sklerose ist dieser Befund jedoch nicht zu erklären.

Die Verlaufsbeobachtungen bei Patienten, bei denen mehrere Liquorproben entnommen wurden, ergab, daß ein bestimmtes Elektrophorese-Muster unabhängig von den Veränderungen im Erkrankungsverlauf, dem Grad der Behinderung, der Erkrankungsdauer und der Symptomatik beibehalten wird. Die Anzahl der oligoklonalen Fraktionen änderte sich maximal um eine Fraktion.

Zusammenfassend können wir also annehmen, daß nicht nur das Auftreten eines bestimmten Elektrophorese-Musters wie auch der Nachweis von oligoklonalen Fraktionen im wesentlichen unabhängig ist von den klinischen Formen der MS und vom Geschlecht der Patienten, sondern daß es auch eine individuelle Festlegung auf ein bestimmtes Elektrophorese-Muster gibt. Diese Beobachtungen stimmen mit denen von OLSSON und NILSSON (1979) überein. Nach CHRISTENSEN et al. (1978) verschwinden die oligoklonalen Fraktionen auch unter der Behandlung mit Corticosteroiden nicht, sie werden höchstens in ihrer Ausprägung reduziert.

Nach STENDAHL-BRODIN und LINK (1980) deutet manches darauf hin, daß Patienten mit relativ wenig ausgeprägter Immunreaktion - ohne oligoklonale Fraktionen im Liquor -, benignere Verläufe der Multiplen Sklerose zeigen als Patienten mit oligoklonalen Fraktionen.

POLONI et al. (1981) stellten eine Tendenz zu einer längeren Verlaufszeit der MS bei Patienten mit normalem Immunglobulin G-Muster fest.

Unter den von uns untersuchten Liquores der 138 Patienten hatten bei der quantitativen Auswertung nur 6 Patienten keine oligoklonalen Fraktionen im Liquor. Obwohl dieses Kollektiv keine repräsentativen Aussagen zuläßt, wurde ein Vergleich zwischen Erkrankungsdauer und Schweregrad bei Liquorproben mit und ohne pathologische Gammaglobulinfraktionen angestellt. Des weiteren wurden Erkrankungsdauer und klinischer Schweregrad bei Patienten mit unterschiedlich ausgeprägten Immunglobulin G-Anteilen am Liquor-Gesamteiweiß verglichen. Eine prognostische Differenz zwischen Patienten mit und ohne oligoklonalen Fraktionen und zwischen Liquores mit hohen und denen mit niedrigeren IgG-Anteilen am Liquor-Gesamteiweiß kann nach der vorliegenden Untersuchung nicht abgeleitet werden. Die Ergebnisse eines Vergleichs zwischen Erkrankungsdauer und klinischem Schweregrad sind auch insofern zu relativieren, als daß die Liquores häufig während eines akuten Schubs gewonnen wurden - unter gleichzeitiger Bestimmung der Leistungseinschränkung -, und keine definitive Aussage über die Residuen nach dem Schub zulassen. Genaue Hinweise über den Liquorpunktionszeitpunkt im Kollektiv von STENDAHL-BRODIN und LINK liegen nicht vor.

5. Zusammenfassung

Gegenstand der vorliegenden Untersuchung war der Liquor cerebrospinalis von 138 Patienten mit klinisch fraglicher bis klinisch eindeutiger Multipler Sklerose (MS). Die Liquorproteine wurden mittels Agarose-Gel-Elektrophorese analysiert. Mit dieser Methode sollten in erster Linie Veränderungen des Gammaglobulinbereiches erfaßt werden, denn der Nachweis sogenannter oligoklonaler Fraktionen im Liquor stellt ein besonders wertvolles Hilfsmittel bei der Diagnosestellung der MS dar. In Erweiterung der bislang üb-

lichen, rein qualitativen Beurteilung der Elektrophoresekurven wurde mittels eines Analog-Computers eine quantitative Auswertung der Pherogramme vorgenommen. Dabei wurde zuerst das Pherogramm mit Hilfe einer kleinstmöglichen Anzahl Gauß'scher Kurven auf einem Oszillographenschirm rekonstruiert und die einzelnen Proteinfraktionen der synthetisierten Kurve in Relation zueinander berechnet. Hinsichtlich der visuellen Auswertung der Elektrophoresen wurden die Pherogramme grob schematisch nach vier Grundtypen des Kurvenverlaufs im γ-Globulinbereich untergliedert. Die qualitative und die quantitative Methode wurden miteinander verglichen. Die klinischen Daten der Patienten wurden in Beziehung gesetzt zu den jeweiligen Liquorbefunden.

Der Vergleich zwischen visueller und Rechner-gestützter Auswertung ergab:

Bei der rein visuellen Auswertung zeigten 85 % (117/138) der Patienten ein pathologisch verändertes Phoretogramm im γ-Globulinbereich; 10 % (14/138) der Patienten zeigten eine minimal veränderte Elektrophoresekurve, 5 % (7/138) zeigten ein völlig unauffälliges Elektrophorese-Muster.

Demgegenüber konnten in 96 % (132/138) der Fälle bei der quantitativen Analyse mittels Analog-Computer oligoklonale Veränderungen im γ-Globulinbereich nachgewiesen werden; in 4 % (6/138) der Fälle fanden sich keine oligoklonalen Fraktionen im Liquor. Es zeigte sich, daß bei denjenigen Kurvenverläufen im γ-Globulinbereich, die schon bei der visuellen Auswertung eindeutige oligoklonale Veränderungen zeigten, die quantitative Auswertung zwar die Bestätigung dessen lieferte, jedoch für die Diagnosestellung "Multiple Sklerose" keine relevanten neuen Hinweise erbrachte. Als bedeutend aussagekräftiger als die rein visuelle Auswertung erwies sich die Rechner-gestützte Ana-

lyse der Elektrophoresekurven jedoch immer dann, wenn gerade keine qualitativ eindeutigen γ-Globulinveränderungen im Sinne steiler schmalbasiger Peaks vorlagen - in unserem Kollektiv immerhin in 15 % der Fälle. Es hat sich ebenfalls gezeigt, daß die Bewertung eines Phoretogramms bei der rein visuellen Auswertung im Grenzbereich zwischen noch "normal" und schon "minimal verändert" äußerst schwierig sein kann und abhängig ist von der individuellen kritischen Begutachtung der Phoretogramme. In diesen Fällen, in denen fast immer auch die Parameter "Zellzahl" und immunologisch bestimmtes "IgG" noch keine zusätzlichen Hinweise bieten, ist der Einsatz der Rechner-gestützten Analyse diagnostisch hilfreich.

Der Vergleich zwischen den Liquorparametern Zellzahl, Gesamteiweiß, Immunglobulin G und den einzelnen Proteinfraktionen - ausgenommen die γ-Globuline - mit den klinischen Diagnosen, der Verlaufsform, dem Geschlecht und einer bestimmten Symptomatik ergab - mit Ausnahme kleiner geschlechtsspezifischer Unterschiede - keine nennenswerten Differenzen.

Der Vergleich von oligoklonal veränderten γ-Globulinen und den klinischen Daten der Patienten zeigte: Bei der rein visuellen Auswertung bestand hinsichtlich der klinischen Diagnose eine große Diskrepanz beim Nachweis oligoklonaler Fraktionen. Diese ließen sich bei 94 % der Patienten mit klinisch eindeutiger MS nachweisen, bei klinisch wahrscheinlicher MS in 84 % und bei klinisch fraglicher MS nur noch in 64 % der Fälle. Demgegenüber lag der Anteil der nachweisbar oligoklonal veränderten Liquores bei der Rechner-gestützten Auswertung bei Patienten mit klinisch eindeutiger, wahrscheinlicher und fraglicher Diagnose annähernd gleich. Diese Beobachtung ist insofern von Bedeutung, als daß die Patienten mit klinisch fraglicher Diagnose "MS" durchschnittlich wesentlich kürzer erkrankt waren als die übri-

gen Patienten des Kollektivs, in 48 % der Fälle (12/25) wurde die Lumbalpunktion während der ersten zwei Monate nach Erkrankungsbeginn vorgenommen. Die Rechner-gestützte Analyse erweist sich damit als eine weitaus geeignetere Methode zur Frühdiagnose der MS als die visuelle Auswertung. Dieser Umstand wird jedoch erst dann an Bedeutung gewinnen, wenn die MS in ihrer Ätiologie eindeutig erforscht und langfristig therapeutisch beeinflußbar geworden ist.

Die verschiedenen Verlaufsformen, Erkrankungsdauer, unterschiedliche Schweregrade, das Geschlecht und die klinische Symptomatik beeinflussen nach dieser Untersuchung den Nachweis und die Ausprägung oligoklonaler γ-Globulinfraktionen nicht. Die Verlaufsbeobachtung einzelner Patienten, von denen mehrere Liquorproben ausgewertet wurden, zeigte die individuelle Festlegung auf ein bestimmtes γ-Globulin-Muster - unabhängig vom klinischen Bild bzw. dem Erkrankungsverlauf. Hinweise für eine prinzipiell benignere Verlaufsform der MS bei Patienten ohne oligoklonale Fraktionen im Liquor ergaben sich nicht.

6. Literaturverzeichnis

BARKER, L.F.:
Exogenous causes of Multiple Sclerosis.
Arch. Neurol. Psychiatry 8, 47-50 (1922)

BAUER, H.J.:
Multiple Sklerose: Grundlagen und Hypothesen der modernen Ursachenforschung.
Z. Neurol. 198, 5-32 (1970)

BEHAN, P.O. and CURRIE, S.:
Clinical Neuroimmunology, Chapter V: Multiple Sclerosis.
In: WALTON, J.N. (ed.): "Major problems in neurology"
8, 61-79 (1978)

Berliner klinische Wochenschrift, red. von EWALD, C.A.
22, 667, Berlin (1885)

BESINGER, U. und STRUPPLER, A.:
Multiple Sklerose: Diagnostische und therapeutische Probleme.
Apothekerfortbildung, 29-39, Davos (1981)

BLOOMER, L.C. and BRAY, P.F.:
Relative value of three laboratory methods in the diagnosis of Multiple Sclerosis.
Clin. Chem. 27, 2011-2013 (1981)

CAWLEY, L.P., MINARD, B.J., TOURTELLOTTE, W.W., MA, B.J. and CHELLE, C.:
Immunofixation electrophoretic techniques applied to identification of proteins in cerebrospinal fluid.
Clin. Chem. 22, 1262-1268 (1976)

CHRISTENSEN, O., CLAUSEN, J. and FOG, T.:
Relationships between abnormal IgG index, oligoclonal bands, acute phase reactants and some clinical data in Multiple Sclerosis.
J. Neurol. 218, 237-244 (1978)

FIRNHABER, W.:
Epidemiologische Aspekte der Multiplen Sklerose.
Deutsches Ärzteblatt 38, 2708-2712 (1974)

GERSON, B., COHEN, S.R., GERSON, I.M. and GUEST, G.H.:
Myelin basic protein, oligoclonal bands and IgG in cerebrospinal fluid as indicators of Multiple Sclerosis.
Clin. Chem. 27/12, 1974-1977 (1981)

HAUSER, St.L., BRESNAN, M.J., REINHERZ, E.L. and WEINER, H.L.:
Childhood multiple sclerosis: clinical features and demonstration of changes in T cell subsets with disease activity.
Ann. Neurol. 11, 463-468 (1982)

JOHNSON, K.P.:
Cerebrospinal fluid and blood assays of diagnostic usefullness in multiple sclerosis.
Neurology 30, 106-109 (1980)

JOHNSON, K.P., ARRIGO, S.C. and NELSON, B.J.:
Agarose electrophoresis of cerebrospinal fluid in multiple sclerosis.
Neurology 27, 273-277 (1977)

KABAT, E.A., MOORE, D.H. and LANDOW, H.:
An electrophoretic study of the protein components in cerebrospinal fluid and their relationship to the serum proteins.
J. Clin. Invest. 21, 571-577 (1942)

KABAT, E.A., FREEDMAN, D.A., MURRAY, J.P. and KNAUB, V.:
A study of the crystalline albumin, gamma-globulin and total protein in the cerebrospinal fluid of one hundred cases of Multiple Sclerosis and in other diseases.
Amer. J. Med. Sci. 219, 55-64 (1950)

KIM, S.U., MURRAY, M.R., TOURTELLOTTE, W.W. and PARKER, J.A.:
Demonstration in tissue culture of myelinotoxicity in cerebrospinal fluid and brain extracts from multiple sclerosis patients.
J. Neuro. path. exp. Neurol. 29, 420-431 (1970)

LATERRE, E.C., CALLEWAERT, A., HEREMANS, J.F. and SFAELLO, Z.:
Electrophoretic morphology of gamma globulins in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis and other diseases of the nervous system.
Neurology 20, 982-990 (1970)

LINK, H.:
Comparison of electrophoresis on agar gel and agarose gel in the evaluation of gamma-globulin abnormalities in cerebrospinal fluid and serum in multiple sclerosis.
Clin. Chim. Acta 46, 383-389 (1973)

LISKIEWICZ, W.:
The nature of "oligoclonal" bands in cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis.
Clin. Chim. Acta 123, 145-152 (1982)

LOWENTHAL, A. (ed.):
Agar gel electrophoresis in neurology.
Elsevier Publ. Comp., Amsterdam, London, New York (1964)

LOWITZSCH, K.:
Visuell evozierte Potentiale (VEP) bei der Multiplen Sklerose.
Akt. Neurol. 9, 170-174 (1982)

MATTSON, D.H., ROOS, R.P. and ARNASON, B.G.W.:
Comparison of agar gel electrophoresis and isoelectric focusing in Multiple Sclerosis and Subacute Sclerosing Panencephalitis.
Annals of Neurology 8, 34-41 (1981)

McDONALD, W.I.:
Clinical problems of Multiple Sclerosis.
In: SEARS, T.A. (ed.): "Neuronal-glial cell interrelationships" pp. 11-24, Dahlem Konferenzen (1982)

METHA, P.D., MILLER, J.A. and TOURTELLOTTE, W.W.:
Oligoclonal IgG bands in plaques from multiple sclerosis brains.
Neurology (Ny) 32, 372-376 (1982)

MILLER, J.R., BURKE, A.M. and BEVER, C.T.:
Occurrence of oligoclonal bands in multiple sclerosis and other CNS diseases.
Ann. Neurol. 13, 53-58 (1983)

OLSSON, J.E. and LINK, H.:
Immunoglobulin abnormalities in multiple sclerosis.
Arch. Neurol. 28, 392-399 (1973)

OLSSON, J.E. and NILSSON, K.:
Gamma globulins of CSF and serum in multiple sclerosis: Isoelectric focusing on polyacrylamide gel and agar gel electrophoresis.
Neurology 29, 1383-1391 (1979)

OPPENHEIM, H.:
Zur Pathologie der disseminirten Sklerose.
Berliner klinische Wochenschrift, red. von EWALD, C.A., 24, 904-907 (1887)

PICARD, E.H. and RICHARDSON, E.P.:
Rapidly evolving neurologic illness in a six-year-old girl. Case records of the Massachusetts General Hospital (Case 43 - 1965).
N. Engl. J. Med. 273, 760-767 (1965)

POLONI, M., ROCCHELLI, B., MAZZARELLO, P. und DELODOVICI, M.M.:
Rapporti fra parametri clinici e liquorali nella sclerosi multipla, con particolare riferimento ai soggetti senza IgG oligoclonali nel liquor.
Rivista di Neurologia (Roma) 51(2): 69-80 (1981)

REINHERZ, E.L. and SCHLOSSMAN , S.F.:
Regulation of the immune response - inducer and suppressor lymphocytes in human beings.
N. Engl. J. Med. 303, 370-373 (1980)

REINHERZ, E.L., WEINER, H.L., HAUSER, S.L., COHEN, J.A., DISTASO, J.A. and SCHLOSSMAN, S.F.:
Loss of suppressor T cells in active multiple sclerosis: analysis with monoclonal antibodies.
N. Engl. J. Med. 303, 125-129 (1980)

RIEDER, H.P. und JEGGE, S.:
Isoelektrische Fokussierung und Agar-Elektrophorese des Liquor cerebrospinalis bei neurologischen Patienten.
Schweiz. med. Wschr. 109, 1411-1419 (1979)

ROSTRÖM, B., LINK, H., LAURENZI, M.A., KAM-HANSEN, S., NORRBY, E. and WAHREN, B.:
Viral antibody activity of oligoclonal and polyclonal immunoglobulins synthesized within the central nervous system in multiple sclerosis.
Ann. Neurol. 9, 569-574 (1981)

SCHALTENBRAND, G.:
Multiple Sklerose.
Materia Medica Nordmark 24, 57-72 (1972)

SCHULLER, E., DELASNERIE, N., DELOCHE, G. and LORIDAN, M.:
Multiple Sclerosis: a two-phase disease?
Acta Neurol. Scand. 49, 453-460 (1973)

SIEGERT, M. and SIEMES, H.:
Agarose gel electrophoresis of cerebrospinal fluid proteins and analysis of the pherogram profiles by analog computer.
J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 15, 635-644 (1977)

SIEMES, H., SIEGERT, M. und HANEFELD, F.:
Diagnose subakut und chronisch verlaufender viraler Infektionen des ZNS mit Hilfe der Liquoreiweißelektrophorese.
Monatsschr. Kinderheilkd. 128, 250-252 (1980)

SIEMES, H., SIEGERT, M., JAROFFKE, B. and HANEFELD, F.:
The CSF-protein pattern in acute cerebellar ataxia of childhood and intracranial midline tumours.
Eur. J. Pediatr. 137, 49-57 (1981)

SIEMES, H., SIEGERT, M. und RATING, D.:
Das Liquorproteinprofil normaler Kinder und seine Abhängigkeit vom Lebensalter.
Neuropädiatrie 6, 383-397 (1975)

STENDAHL-BRODIN, L. and LINK, H.:
Relation between benign course of multiple sclerosis and low-grade humoral immune response in cerebrospinal fluid.
J. Neurol. Neurosurg. and Psychiatry 43, 102-105 (1980)

THOMPSON, E.J.:
Laboratory diagnosis of multiple sclerosis: immunological and biochemical aspects.
Br. Med. Bull. 33, 28-33 (1977)

TOURTELLOTTE, W.:
On cerebrospinal fluid Immunoglobulin-G (IgG) Quotients in Multiple Sclerosis and other Diseases.
J. neurol. Sci. 10, 279-304 (1970)

ULE, G.:
Entzündliche Erkrankungen des Nervensystems und seiner Häute.
In: DOERR, W. (Ed.): "Organpathologie" 9/54 - 9/59, Stuttgart, New York, 1974

VANDVIK, B. and DEGRÉ, M.:
Measles virus antibodies in serum and cerebrospinal fluid in patients with Multiple Sclerosis and other neurological disorders, with special reference to measles antibody synthesis within the central nervous system.
J. neurol. Sci. 24, 201-219 (1975)

VANDVIK, B. and SKREDE, S.:
Electrophoretic examination of cerebrospinal fluid proteins in Multiple Sclerosis and other neurological diseases.
Europ. Neurol. 9, 224-241 (1973)

WECHSLER, I.S.:
Statistics in multiple sclerosis: including a study of the infantile, congenital, familial and hereditary forms and the mental and psychic symptoms.
Arch. Neurol. Psychiatry 8, 59-75 (1922)

WIEME, R.J. (ed.):
Agar Gel Electrophoresis.
Elsevier Publ. Comp., Amsterdam, London, New York, 1965

Tab. 34: LIQUORBEFUNDE UND KLINISCHE DATEN VON MS-PATIENTEN IM VERLAUF DER ERKRANKUNG

Nr.	Name	Geschlecht	Alter	Diagnose klinisch	Verlaufsform	Schub	Schweregrad	Erkr.-dauer	Symptome (Cerebrum, Hirnstamm, Cerebellum, Spinal, Hirnnerven, Retrobulbärneuritis)	Zellzahl/3	Gesamteiweiß mg%	IgG mg%	Elektrophorese-Typ
111 (1)	M.B.	w.	19 J.	wahrsch.	s.	2 ↗	6	2 J	x	6	35	4,6	3
111 (2)	"	"	20 J.	eind.	s.	1 ↗	7	2 J+5M	xx	10	37	5,7	3
117 (1)	R.C.	w.	26 J.	eind.	s.	1 →	2	2 J	x	11	22	8,8	2
117 (2)	"	"	26 J.	eind.	s.	1 ↗	2	2 J+1M	x x	30	57	9,3	2
117 (3)	"	"	27 J.	eind.	s.	1 ↗	2	3 J	xx	40	47	12,2	2
119 (1)	N.D.	m.	20 J.	eind.	s.	2 ↗ }	1	1 J	x xx	15	90	8,9	0
119 (2)	"	"	20 J.	eind.	s.	4 ↘ }	1	1 J	x xx	15	90	9,2	0
119 (3)	"	"	21 J.	eind.	s.	3 ↗	2	2 J	xxxx	16	103	17,6	1
122 (1)	U.E.	w.	30 J.	wahrsch.	s.	3 ↗ }	3	7 M	x x	12	26	3,1	0
122 (2)	"	"	30 J.	wahrsch.	s.	5 ↗ }	3	8 M	x x	2	28	3,1	2
127 (1)	L.P.	m.	26 J.	fragl.	s.	1 ↘ }	1	1 M	x	168	44	15,2	2
127 (2)	"	"	26 J.	fragl.	s.	3 ↘ }	1	1 M	x	6	64	15,6	2
140 (1)	M.G.	w.	38 J.	eind.	s.	1 → }	2	3 J	x	86	34	11,6	2
140 (2)	"	"	38 J.	eind.	s.	3 ↘ }	1	3 J	x	22	40	9,2	2
154 (1)	J.J.	w.	44 J.	eind.	s.	1 ↗	6	16 J	x xxx	2	43	6,3	2
154 (2)	"	"	44 J.	eind.	s.	1 ↗	8	16 J+2M	x xxx	17	40	5,5	2
169 (1)	H.L.	w.	40 J.	wahrsch.	s.	4 →	4	6 M	x	1	37	8,0	2
169 (2)	"	"	42 J.	eind.	s.	5 →	5	2 J	x x	10	42	5,3	2
174 (1)	C.M.	w.	43 J.	fragl.	s.	1 ↗	1	5 M	x	6	26	3,7	2
174 (2)	"	"	44 J.	fragl.	s.	–	1	1 J	x	3	21	2,8	2
177 (1)	D.M.	w.	22 J.	fragl.	s.	1 ↗ }	4	1 M	xx x	28	25	1,9	2
177 (2)	"	"	22 J.	fragl.	s.	5 ↘ }	1	2 M	x	28	25	1,7	1
181 (1)	A.N.	w.	15 J.	eind.	s.	1 →	2	4 M	x x x	87	43	7,2	2
181 (2)	"	"	17 J.	eind.	s.	1 ↗	3	2 J	xxxxx	26	49	5,3	2
181 (3)	"	"	20 J.	eind.	s.	3 ↘	3	5 J	xx	35	47	9,4	2
195 (1)	C.R.	w.	25 J.	wahrsch.	s.	2 ↗ }	2	1 M	x xx	75	57	12,8	2
195 (2)	"	"	25 J.	wahrsch.	s.	4 ↘ }	2	1 M	x x	62	43	10,8	2
198 (1)	G.R.	m.	39 J.	eind.	s.	5 →	3	2 J	x x	3	41	5,6	3
198 (2)	"	"	40 J.	eind.	s.	–	2	3 J	x x	7	39	6,8	3
205 (1)	J.S.	w.	34 J.	eind.	s.	–	2	9 J	xx xx	3	57	9,7	2
205 (2)	"	"	36 J.	eind.	s.	2 →	4	12 J	xx	1	unbekannt	11,3	2
215 (1)	J.St.	w.	24 J.	fragl.	s.	1 ↗ }	2	1 M	xx	12	21	1,8	0
215 (2)	"	"	24 J.	fragl.	s.	4 ↘ }	2	2 M	x	28	21	1,8	2
217 (1)	K.St.	m.	19 J.	fragl.	s.	1 →	1	6 M	x	5	28	unbek.	1
217 (2)	"	"	19 J.	eind.	s.	3 →	1	1 J	x x	41	32	erhöht	3
221 (1)	R.T.	w.	24 J.	fragl.	s.	3 ↘	2	1 M	x	0	35	8,8	2
221 (2)	"	"	24 J.	eind.	s.	4 ↗	7	10 M	xxxx	45	38	10,9	2
238 (1)	J.Z.	m.	20 J.	wahrsch.	s.	4 ↘ }	3	1 M	xx	71	35	5,5	3
238 (2)	"	"	20 J.	wahrsch.	s.	5 ↘ }	2	2 M	x	108	35	6,7	3
151 (1)	H.H.	m.	40 J.	fragl.	s.	3 →	2	1 M	x	6	48	3,9	1
151 (2)	"	"	40 J.	eind.	s.c.p.	2 ↗ }	4	4 M	xxxxx	15	60	4,6	1
151 (3)	"	"	41 J.	eind.	s.c.p.	3 ↘ }	4	5 M	xxxx	21	47	4,3	1
151 (4)	"	"	41 J.	eind.	s.c.p.	4 ↗	6	11 M	xxxx	1	51	4,4	2
192 (1)	M.P.	w.	58 J.	fragl.	s.	6 →	2	3 M	x	15	52	14,0	2
192 (2)	"	"	60 J.	eind.	s.c.p.	–	6	2 J	xxx	7	71	24,4	2
231 (1)	J.W.	m.	27 J.	wahrsch.	s.c.p.	–	3	4 J	xxxx	6 *	45	2,2	1
231 (2)	"	"	27 J.	eind.	s.c.p.	–	4	4 J+3M	xxxx	15 *	63	5,7	1
143 (1)	B.H.	w.	16 J.	eind.	pr.c.	–	6	2,5 J	xx	33	73	erhöht	2
143 (2)	"	"	18 J.	eind.	pr.c.	–	7	4 J	xxx	29	54	13,2	2
146 (1)	J.H.	w.	57 J.	wahrsch.	pr.c.	–	2	2 J	x	16	37	10,3	2
146 (2)	"	"	59 J.	wahrsch.	pr.c.	–	5	4 J	x	3	36	6,1	2
150 (1)	A.H.	w.	42 J.	fragl.	pr.c.	–	2	1 J	x	3	26	2,8	0
150 (2)	"	"	43 J.	wahrsch.	pr.c.	–	3	2 J	x	6	20	1,9	3
175 (1)	A.M.	w.	56 J.	wahrsch.	pr.c.	–	2	1 J	x	14	50	8,1	2
175 (2)	"	"	56 J.	wahrsch.	pr.c.	–	2	1 J	x	14	53	7,8	1
223 (1)	J.T.	w.	37 J.	fragl.	pr.c.	–	4	2 J	x	2	27	2,5	1
223 (2)	"	"	37 J.	fragl.	pr.c.	–	4	2 J+1M	x	2	26	2,8	2
223 (3)	"	"	40 J.	eind.	pr.c.	–	5	5 J	xxxx	1 *	35	4,3	2

Proteinfraktionen (rel%)

Nr.	P_1	P_2	Alb.	α_1	α_1	α_2	$\alpha_{2'}$	$\alpha_{2''}$	β_1	β_2	τ	γ_1	γ_2	γ_3	γ_4	γ_{O1}	γ_{O2}	γ_{O3}	γ_{O4}	γ_{O5}	$\gamma_{Oges.}$	$\gamma_2+\gamma_3+\gamma_{Oges.}$	$n\gamma_O$
111 (1)	1,5	0,4	70,5	1,4	3,0	0,4	2,5	0,5	4,8	0,9	2,8	1,3	1,9	–	0,4	3,5	0,6	2,8	0,4		7,3	9,2	4
111 (2)	2,7	0,5	70,3	1,1	1,9	2,3	0,8	0,4	3,7	1,0	1,9	0,6	0,6	–	0,8	1,9	4,0	0,6	4,9		11,4	12,0	4
117 (1)	3,0	0,3	58,5	1,5	1,1	3,5	1,0	0,6	5,6	1,2	3,0	0,7	3,4	–	0,6	1,8	2,6	9,3	2,3		16,0	19,4	4
117 (2)	1,3	0,5	70,1	1,5	0,6	2,4	0,6	0,8	4,4	0,7	2,3	1,4	1,5	–	0,5	2,9	0,5	5,9	1,2		10,5	12,0	4
117 (3)	2,7	0,3	65,8	1,4	0,8	2,8	0,8	0,8	5,3	1,1	2,3	0,9	1,5	–	0,3	3,4	0,7	7,6	1,4		13,1	14,6	4
119 (1)	0,9	0,4	80,4	1,6	0,3	1,4	1,6	0,9	4,4	0,6	1,6	1,4	1,0	3,2	0,4						–	4,2	–
119 (2)	1,1	0,5	79,2	1,3	0,5	1,7	1,9	0,8	4,5	1,3	1,1	1,5	0,8	3,1	0,6						–	3,9	–
119 (3)	1,4	1,4	65,5	1,6	0,7	2,8	2,9	1,1	8,5	1,4	1,5	1,2	2,3	–	0,4	4,1	0,9	2,2			7,2	9,5	3
122 (1)	3,3	0,5	67,8	2,[illegible]	0,8	2,8	1,6	0,3	6,5	0,6	4,2	1,4	2,3	4,5	0,9						–	6,8	–
122 (2)	3,1	0,8	68,6	2,5	1,0	2,6	1,7	0,7	4,9	1,6	3,1	1,1	1,2	–	0,6	1,3	4,4	0,8			6,5	7,7	3
127 (1)	2,5	1,0	50,6	0,[illegible]	0,5	2,6	1,4	0,4	4,6	0,4	3,8	1,5	–	–	–	1,3	2,8	4,5	19,8	1,2	29,6	29,6	5
127 (2)	0,0	2,3	40,5	1,6	1,0	2,6	2,6	0,5	4,8	0,7	5,2	0,7	–	–	–	2,5	2,3	6,0	24,8	1,9	37,5	37,5	5
140 (1)	3,0	2,4	56,2	2,0	0,5	2,4	3,0	0,7	5,9	0,8	2,7	1,5	–	–	0,6	1,9	3,0	8,3	3,2	1,9	18,3	18,3	5
140 (2)	2,9	2,2	54,9	1,[illegible]	0,7	4,4	0,4	1,2	5,2	1,2	1,3	0,8	2,3	–	–	1,3	2,7	11,7	3,4	1,8	20,9	23,2	5
154 (1)	1,7	0,4	73,8	1,1	0,5	2,6	1,8	0,5	4,0	0,7	2,3	1,1	1,9	–	0,5	2,7	0,4	4,0			7,1	9,0	3
154 (2)	2,2	0,1	74,1	0,7	0,4	2,1	1,4	0,9	3,8	1,3	1,7	1,1	1,5	–	0,5	2,6	0,3	5,2			8,1	9,6	3
169 (1)	1,5	1,3	65,7	2,5	0,6	3,8	1,4	0,6	4,3	1,0	2,9	2,5	–	–	0,7	2,7	1,9	4,7	1,8		11,1	11,1	4
169 (2)	2,4	0,7	69,2	1,[illegible]	0,9	3,3	1,3	0,5	4,1	1,0	2,2	0,9	0,8	–	–	2,4	0,8	5,3	1,7	1,1	11,3	12,1	5
174 (1)	6,3	1,7	46,0	2,6	1,9	8,0	2,1	1,0	7,7	2,4	5,2	2,2	2,5	–	–	2,4	2,0	4,1	1,7		10,2	12,7	4
174 (2)	5,8	1,3	58,4	1,9	1,0	7,0	1,7	1,1	6,8	2,0	3,8	1,6	1,9	–	0,2	1,9	1,3	2,5			5,7	7,6	3
177 (1)	5,6	0,3	66,8	1,2	0,5	4,6	1,8	0,7	6,1	1,1	3,3	1,0	0,8	–	0,7	1,9	0,4	2,0	1,2		5,5	6,3	4
177 (2)	4,9	0,5	72,8	1,7	0,9	2,5	1,8	0,6	4,9	0,9	2,6	0,6	0,7	–	0,7	0,8	0,8	2,3			3,9	4,6	3
181 (1)	1,6	0,6	69,6	3,1	0,6	3,4	1,4	1,2	4,9	1,3	2,3	1,0	2,0	–	0,6	2,6	3,7				6,3	8,3	2
181 (2)	1,4	0,6	68,3	3,2	1,0	2,9	1,4	0,8	6,1	1,1	2,3	1,9	–	–	–	2,9	0,2	3,8	0,8	1,4	9,1	9,1	5
181 (3)	4,3	4,3	54,0	2,5	1,0	4,9	2,4	0,8	5,1	1,7	2,4	1,0	1,7	–	0,9	2,4	2,4	6,5	1,7		13,0	14,7	4
195 (1)	1,9	1,5	64,9	1,5	0,5	2,3	1,9	0,1	4,6	0,7	3,9	0,7	2,1	–	–	1,9	1,7	8,0	1,8		13,4	15,5	4
195 (2)	2,2	2,2	64,8	1,1	0,4	1,1	0,5	0,5	3,0	0,5	1,6	1,3	2,9	–	–	2,6	3,4	10,7	1,2		17,9	20,8	4
198 (1)	4,0	1,0	58,9	1,6	0,6	3,9	3,6	1,2	5,4	1,1	3,0	1,3	1,5	–	–	3,0	0,7	4,9	2,2	2,0	12,8	14,3	5
198 (2)	2,9	0,8	69,7	2,0	0,4	2,2	3,7	0,8	4,1	1,5	1,8	1,3	1,3	–	–	1,8	1,5	2,2	1,2	0,9	7,6	8,9	5
205 (1)	1,2	0,7	69,8	1,3	0,4	3,0	0,7	0,5	3,9	0,7	2,1	1,3	–	–	–	2,4	2,5	8,7	0,8		14,4	14,4	4
205 (2)	2,5	1,2	65,4	1,[illegible]	0,6	3,3	1,3	0,9	4,1	1,4	2,2	1,3	–	–	0,7	3,1	2,4	5,4	1,4	1,0	13,3	13,3	5
215 (1)	3,6	1,2	66,1	2,[illegible]	1,3	3,5	2,2	1,1	6,9	1,4	3,2	1,6	1,8	4,1							–	5,9	–
215 (2)	5,3	0,9	58,4	1,[illegible]	1,4	7,0	1,9	1,4	8,2	1,4	3,0	1,2	1,1	–	0,3	1,0	1,9	2,9	1,0		6,8	7,9	4
217 (1)	4,2	1,2	74,9	1,3	0,8	2,6	0,9	1,2	3,5	1,1	1,4	0,6	1,4	–	0,3	2,2	0,5	1,6	0,2		4,5	5,9	4
217 (2)	4,1	1,1	69,1	1,2	0,8	2,9	1,3	0,7	4,3	1,9	2,2	1,0	0,8	–	0,3	1,2	3,2	3,3	0,6		8,3	9,1	4
221 (1)	4,5	1,7	59,0	1,3	0,5	2,0	0,9	0,7	3,4	0,7	2,5	0,7	0,7	–	0,3	4,8	0,9	10,0	5,4		21,1	21,8	4
221 (2)	2,4	0,9	57,6	1,2	0,6	2,1	0,8	0,5	3,3	0,8	1,7	0,8	0,8	–	–	4,1	2,2	12,6	6,3	1,1	26,3	27,1	5
238 (1)	2,6	0,8	60,6	1,1	1,2	4,1	2,2	0,2	5,5	1,2	2,6	0,9	1,3	–	–	2,0	7,2	0,6	5,8	0,3	15,9	17,2	5
238 (2)	2,5	0,5	62,6	1,1	1,0	3,5	1,4	0,8	5,2	0,6	3,0	0,8	1,9	–	–	1,4	6,3	0,6	5,7	0,9	14,9	16,8	5
151 (1)	2,0	0,3	80,0	1,7	0,5	2,2	1,2	0,6	3,9	1,3	2,1	0,8	1,0	–	0,4	1,5	0,5				2,0	3,0	2
151 (2)	1,3	0,5	76,8	2,5	0,4	2,8	1,8	1,0	4,8	1,1	1,8	1,1	1,0	–	0,3	2,3	0,7				3,0	4,0	2
151 (3)	1,8	0,3	75,1	1,[illegible]	1,4	2,7	1,8	0,7	4,5	0,5	2,7	2,0	1,2	–	0,8	2,3	0,6				2,9	4,1	2
151 (4)	1,7	0,5	78,7	1,5	1,1	1,9	1,5	0,7	4,1	0,6	2,1	1,2	1,4	–	0,4	2,2	0,6				2,8	4,2	2
192 (1)	1,1	0,5	61,3	1,9	0,4	2,4	2,5	0,6	3,8	1,3	2,5	1,7	–	–	–	2,3	6,0	1,5	7,2	3,0	20,0	20,0	5
192 (2)	1,4	0,6	57,4	1,3	0,5	2,0	1,2	0,6	3,7	1,3	1,8	0,9	–	–	–	3,2	7,4	1,9	11,8	2,9	27,2	27,2	5
231 (1)	3,0	0,6	78,2	1,2	0,7	3,1	1,5	0,6	4,0	1,0	1,9	0,4	0,3	–	0,2	1,1	0,2	1,2	0,7		3,2	3,5	4
231 (2)	2,9	2,1	79,7	1,4	0,5	2,6	1,1	0,6	3,4	0,5	1,1	0,7	0,5	–	0,3	0,7	0,6	0,7	0,6		2,6	3,1	4
143 (1)	1,5	0,8	62,6	1,5	0,7	1,9	1,1	0,8	4,3	1,0	2,2	1,5	–	–	0,9	4,6	1,6	9,1	3,0	1,0	19,3	19,3	5
143 (2)	3,1	1,8	60,4	1,4	1,1	2,5	1,1	1,5	4,1	1,3	1,9	0,6	–	–	0,8	5,4	0,6	8,2	2,3	1,8	18,3	18,3	5
146 (1)	0,7	1,8	51,5	1,9	1,3	4,2	2,7	0,2	6,4	0,8	4,9	1,8	3,3	–	–	1,2	13,7	2,4	1,1		18,4	21,7	4
146 (2)	4,1	2,2	56,2	2,5	0,6	9,8	1,8	1,0	5,1	2,0	2,6	1,2	2,4	–	–	0,5	1,2	3,7	2,4	0,8	8,6	11,0	5
150 (1)	3,0	1,1	62,1	2,1	1,3	4,4	1,7	0,8	7,7	1,1	6,0	2,5	2,0	–	0,4	1,1	0,3	2,5			3,9	5,9	3
150 (2)	3,0	1,5	60,1	2,1	1,1	1,5	5,9	0,9	6,9	2,4	4,5	1,9	1,0	–	0,6	3,4	0,3	2,4	0,5		6,6	7,6	4
175 (1)	4,3	0,4	60,1	2,2	0,4	4,8	2,4	1,1	6,1	1,5	3,4	1,9	1,7	–	0,8	1,9	2,7	4,5			9,1	10,8	3
175 (2)	2,1	1,3	70,4	1,7	0,7	3,4	1,6	1,4	4,4	1,2	2,0	0,9	1,2	–	0,6	1,2	2,4	0,5	2,9		7,0	8,2	4
223 (1)	3,2	1,0	66,0	2,5	1,3	3,9	1,4	0,4	6,4	0,4	3,9	1,2	–	–	0,8	0,6	4,3	2,8			7,7	7,7	3
223 (2)	3,7	0,6	64,3	1,3	0,7	5,0	1,6	0,6	5,4	2,2	4,0	1,5	1,1	–	0,8	2,5	2,3	2,2			7,0	8,1	3
223 (3)	2,5	1,2	70,2	1,7	0,9	3,9	1,9	0,6	4,6	1,6	2,6	0,8	1,2	–	0,3	0,4	2,1	1,7	1,8		6,0	7,2	4

Klinische Diagnose: eind. = eindeutig; wahrsch. = wahrscheinlich; fragl. = fraglich. Verlaufsformen: s. = schubförmig; s.c.p. = schubförmig chronisch progredient; pr.c. = primär chronisch. Schub: 1 = 1 Woche; 2 = seit 2 Wochen; 3 = seit 3-4 Wochen; 4 = seit 5-6 Wochen; 5 = 7-10 Wochen; 6 = 11-15 Wochen. ↗ = Symptome im Schub noch zunehmend; → = Symptome gleichbleibend; ↘ = Symptome abnehmend; } = es handelt sich um denselben Schub. J = Jahre; M = Monate. * = Patient hatte in den Monaten vor der Lumbalpunktion ambulant Cortison bzw. ACTH verabreicht bekommen.

$\gamma_{Oges.}$ = Summe aller oligoklonalen Fraktionen. $\gamma_2+\gamma_3+\gamma_{Oges.}$ = aus den Eiweißkurven errechnetes Immunglobulin G (rel%). $n\gamma_O$ = Anzahl der oligoklonalen Fraktionen.

01 NEUROLOG. UNIV. KLINIK GÖTTINGEN
DFG/Dr. Fischer-Bosch-Stiftung
GRUNDDOKUMENTATION I

- II -

Bogen nicht knicken, nicht klammern, nicht radieren - mit Bleistift vollständig ausfüllen. „Unbekannt" durch gleichzeitiges Anstreichen von „nein" und „ja" dokumentieren. Bei Zahlenangaben Null beachten (01, 10).
Klinik-, Patienten-, Bogen-Nr. nicht ausfüllen.

Pat.-Name: Vorname:

Untersucher
(vollständige Angaben auf Stammdatenbogen)

Beleg-art

Beleg-Nr

Klinik

Unt. Datum

Zehner

Einer

Kliniken

Erstauftreten

(1) Zwischen-Anamnese — Verlauf

Datum

Defekt

(2)

(3)

(4) Projekte

11 12 13 14 15 → 16 17 18 19 20

11 12 13 14 15 ⊗ 15 16 18 19 20

(5) Leistungs-Status

	nein	ja
berufstätig		
arbeitsfähig		
berentet		

Gerichtl. Pflege

(6) Andere Krankheiten

Cardiovasc. — Hämat. — Bew.-App. — Verletzfolg. — Neurolog. — Psych. — weitere

(7) Funktions-Systeme — Störungen — Erstauftreten — Defekt

Störungen	nein	ja
Stamm-Bulb.		
V / VII		
Stamm/Cerebellum		
Zerebral		
vegetativ		

(8) Status Präsens

III VI III VI
V VII V VII

Ataxie cbl. spinal

Mot. Defekt Sen.

(9)

(10)

(11) Belastung

	nein	ja
Infektion		
Gestation		
andere		

Schub jetzt*

nein — unbek

Seit Wochen

1 2 4 8 unbek

(12) Therapie

Hormone
Imm.-Suppr.
andere

(14) Zusatz-Untersuchungen

EEG
Rö-Kontrast
EMG
Biopsie
Augen-Klin
HNO-Klin
Med. Klin

(13) Liquor

entnommen — Zellen — Protein — Mastix-Kurve — Immun-Glob.

nein ja — norm path unbek — norm path — unbek norm path unbek — norm path unbek

früher
jetzt

(15) Blut — entnommen — nein ja

Verlauf	prim. schubf.	schubf. chron.	prim. chron.	Schweregrad*	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

* KI Diagn: eind — wahrsch. — fragl. — path bestätigt — and. Diag. Pat. bekannt — nein — ja — Kontrolle (16) — Untersuchung — Poli — Stat — Heim — Kontrollbogen — and

Klartext zu: 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 and

Klartext auf Stammdatenbogen

* Definitionen umseitig

Definitionen:

I. Schweregrad

0 = Normalbefund
1 = Keine Leistungsminderung, geringfügige, neurologische Abweichungen.
2 = Geringfügige Leistungsminderung (leichte Schwäche oder Spastik, leichte Gangstörungen oder Sehstörungen).
3 = Mittelschwere Leistungsminderung (Monoparesen, leichte Hemiparesen, mäßige Ataxie, stärkere Sensibilitätsausfälle, Blasenstörungen, Kombination mehrerer leichter Störungen).
4 = Relativ schwere Leistungsminderung, durch die eine normale Lebensweise und Arbeitsfähigkeit zwar behindert, aber nicht unmöglich gemacht wird.
5 = Völlige Arbeitsunfähigkeit, maximale Gehstrecke ohne Hilfe etwa 500 m.
6 = Kurze Gehstrecke nur mit Stöcken, Krücken, Stützapparat.
7 = Rollstuhlpatient, Ein- und Aussteigen allein möglich.
8 = Bettlägerigkeit mit praktischer Gebrauchsfähigkeit der oberen Extremitäten.
9 = Bettlägerigkeit, völlige Hilflosigkeit.
10 = Tod durch MS.

II. Schub

Relativ plötzliches Auftreten alter und/oder neuer Symptome mit deutlicher Remission in unterschiedlich langen Zeiträumen (bis zu Monaten), soweit es sich nicht lediglich um Symptomverschlimmerungen aufgrund äußerer Einflüsse handelt. Ein erneuter Schub setzt sich von einem alten ab, wenn das krankheitsfreie Intervall mindestens 4 Wochen beträgt.

III. Klinische Diagnose:

I. Eindeutig

A. Bei schubförmigem Verlauf mindestens 2 Schübe. Bei primär-chron. Beginn: Krankheitsdauer mit progredienter Symptomatik mindestens 1 Jahr.

B. Symptome disseminiert.

C. Charakteristische Liquorveränderungen: mononukleäre Pleocytose bis 50 Zellen pro mm^3 (bis 150/3 Zellen), Gesamtprotein normal oder leicht ↑ (nicht > 100 mg/100 ml), Linksausfall der Kolloidkurve, γ-Glob. (IgG) ↑.

II. Wahrscheinlich

Nicht alle unter I verzeichneten Kriterien, aber mindestens 2 Gruppen (A+B, B+C oder A+C) vorhanden.
Bei Initialschub: I B+C deutlich ausgeprägt, Persistieren typischer Liquorveränderungen nach Abklingen der Schubsymptome.
Bei primär chron. Beginn: I B+C deutlich ausgeprägt, anhaltende Progredienz von mindestens 1/2 Jahr, Persistenz typischer Liquorveränderungen.

III. Fraglich

Die Differentialdiagnose hat bisher keine Anhaltspunkte für eine andere Erkrankung des ZNS ergeben, Verlauf und Symptome sind jedoch im Sinne der Kriterien I B+C nicht hinreichend charakteristisch für eine MS.
(In diese Gruppe monosymptomatische Retrobulbärneuritis)

IV. Andere Diagnose

Korrektur der bisher zu Unrecht gestellten Diagnose einer MS.

V. Pathologisch bestätigt

Vorliegen von histopathologischen Befunden, die für eine MS charakteristisch sind, auch bei atypischer Verlaufsform und Symptomatik.

01 NEUROLOG. UNIV. KLINIK GÖTTINGEN
DFG/Dr. Fischer-Bosch-Stiftung
GRUNDDOKUMENTATION II

- IV -

Bogen nicht knicken, nicht klammern, nicht radieren
mit Bleistift vollständig ausfüllen
Klinik-, Patienten-, Bogen-Nr. nicht ausfüllen

Pat.-Name: Vorname

Untersucher:

(vollständige Angaben auf Stammdatenbogen)

Beleg art

Beleg-Nr

Klinik

Zehner

Unt.-Datum

Klinikdaten

Patient

LINKS

Arm — TON, PAR, ATR, REF, SEN — Bein

Ort, Tel, S/T, Par

Zerebrale Funkt.-Störungen

Sensibilität

Rumpf

BHR

Autonome Störungen

RECHTS

Arm — TON, PAR, ATR, REF, SEN — Bein

Ort, Tel, S/T, Par

rechts Koordination links

Arm

Bein

GES. FELD

VISUS

FUND

III

VI

re li

Blickparese

V

VII

VIII

Gefäße, Pap.Prom, Pup-Stör, par, n

Neuralg, mot, Cor R, sens, n

Geschm, per., zentr., n

Vestibulans, unbek., Mi-Ohr, In-Ohr, n

gestört, n, andere Hirn-N

Nystagmus — Spont-, Bl-Ri-, Diss-, Pendel-

Schluckstör.

Zentr.-Stör. — Atmung, Kreislauf

Sprachstör. — bulbar, skand., Aphasie, andere

Schwindel

Tremor

Rumpfataxie

Romberg

Gang

Vegetat. Stör.

Dreh S, Kopf, Arm, Bein, re, li

nicht prüfb

path, Fallt, nicht prüfb

par, spast, ataxi, spin, cbl, nicht prüfb

Miktion erschwert, inkont, Defäkat obstip, inkont

Sex, Trophik, Kreislauf

Störung DE bedingt — ø, zerebral, Hirnst./cbl, HN

nicht DE

Klartext zu

Korrektur — nein, ja

Bogen-Nr. — 1, 2, 4, 8

Motilität, Reflexe, Sensibil., Koord., Veget.

Das Thema dieser Arbeit wurde mir von Herrn Priv.-Doz. Dr. med. H. Siemes zur Verfügung gestellt. Ihm danke ich sehr herzlich für die geduldige Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit und seine stete Bereitschaft zur Diskussion im Laufe der Arbeit auftretender Fragen und Probleme.

Herrn Prof. Dr. med. M. Wolter danke ich für die Übernahme des Korreferats.

Frau C. Weigel danke ich vielmals für ihre Arbeit bei der Datenerfassung und -verarbeitung.

Herrn Prof. Dr. med. M. Wolter danke ich dafür, daß ich die klinischen Daten von ihm betreuter Patienten mitverwenden durfte.

Lebenslauf

Als Tochter des Zigarrenfabrikanten Heinz Tintelnot und seiner Ehefrau Dr. Jakobe Tintelnot, geb. Renz, wurde ich am 9. Oktober 1950 in Heidelberg geboren. Dort besuchte ich von 1957 bis 1961 die Grundschule und anschließend das humanistische Kurfürst-Friedrich-Gymnasium, wo ich 1969 die Reifeprüfung ablegte.

Von 1969 bis 1970 absolvierte ich ein Studium generale am Leibniz-Kolleg der Universität Tübingen. Währenddessen begann ich 1970 das Sozialpädagogik-Studium an der Universität. 1971 wechselte ich den Studienort und ging nach Berlin; dort setzte ich das Studium an der Pädagogischen Hochschule fort. Im Mai 1976 schloß ich das Studium mit dem Diplom ab.

Vom Sommersemester 1976 bis zum Sommersemester 1981 studierte ich an der Freien Universität Berlin Humanmedizin. Nach dem zweiten Abschnitt der ärztlichen Prüfung im August 1981 setzte ich das Studium in Würzburg fort. Die Ausbildung im Praktischen Jahr erhielt ich an der Chirurgischen Klinik des Landkrankenhauses Coburg, an der Medizinischen Poliklinik und an der Neurologischen Klinik der Universität Würzburg. Nach dem dritten Abschnitt der ärztlichen Prüfung erhielt ich am 11. November 1982 die Approbation als Arzt.

Am 20. Juni 1983 kam mein Sohn Felix zur Welt.

Seit dem 1. Januar 1984 bin ich als wissenschaftliche Mitarbeiterin am Pathologischen Institut der Universität Würzburg tätig.

Papyrus-Druck GmbH Berlin ☎ 3416451
Dissertationen